

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Роман КОЗЛОВ:
Устойчивость
к антибиотикам –
серьезная угроза
общественному
здравоохранению

Тяжелая внебольничная
пневмония

Клинические маски
иммунодефицитных
состояний

Современные
алгоритмы диагностики
и лечения кашля

ХОБЛ: новое
о патогенетических
механизмах



№2 (48), 2015

Пульмонология
Аллергология

Инструкция

по медицинскому применению

лекарственного средства СПИРИВА®

Торговое название СПИРИВА®

Международное непатентованное название

Тиотропия бромид

Состав. Одна капсула содержит активное вещество - тиотропия 18 мкг (равное 22,5 мкг тиотропия бромид моногидрата), вспомогательное вещество - моногидрат лактозы (содержит молочный протеин).

Фармакотерапевтическая группа Другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Холиноблокаторы. Код АТС R03BB04

Показания к применению. Лечение и профилактика ХОБЛ, в том числе, хронического бронхита и эмфиземы легких, сопровождающиеся одышкой.

Способ применения и дозы. Ингаляционно. При использовании СПИРИВЫ в виде ингаляций с помощью ингалятора ХандиХалер рекомендуется применять одну капсулу в сутки в одно и тоже время. Капсулы с препаратом нельзя глотать! Пожилые больные должны принимать СПИРИВУ в рекомендуемых дозах. Пациенты с нарушенной функцией почек могут использовать СПИРИВУ в рекомендуемых дозах. Однако необходимо тщательное наблюдение за больными с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью получающими СПИРИВУ (как и в случае с другими препаратами, эскретирующимися в основном почками). Пациенты с печеночной недостаточностью могут принимать СПИРИВУ в рекомендуемых дозах. Нет данных о применении СПИРИВЫ у новорожденных и детей, не рекомендуется применение препарата в данной возрастной группе.

Побочные действия. Сухость во рту (обычно умеренная), запор, обезвоживание, кандидоз орофарингеальный, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфония, бронхоспазм, кашель, носовое кровотечение, сердцебиение, тахикардия, затрудненное мочеиспускание и задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами), инфекции мочевого тракта, дизурия, сыпь, крапивница, зуд, сухость кожи, гиперчувствительность (включая реакции немедленного типа), головокружение, бессонница, нечеткое зрение, повышение внутриглазного давления, воспаление су-

ставов. В единичных случаях - кишечная непроходимость, включая паралитический илеус, дисфагия, стоматит, гингивит, глосит, ларингит, фарингит, синусит, суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия, ангионевротический отек, инфекции и язва кожи, глаукома. Большинство из приведенных выше побочных реакций могут быть связаны с антихолинергическим действием СПИРИВЫ.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к атропину или его производным (например, ипратропию или окситропию) или к другим компонентам препарата (см. раздел «Состав»). 1-й триместр беременности, детский и подростковый возраст до 18 лет.

Особые указания. СПИРИВА – как бронходилататор, применяемый раз в сутки для поддерживающего лечения, не должна использоваться в качестве начальной терапии при острых приступах бронхоспазма, т.е. в неотложных случаях. После ингаляции порошка СПИРИВЫ могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности. Ингаляция препарата может привести к бронхоспазму. Больных с умеренной или выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) при приеме СПИРИВЫ следует тщательно наблюдать, как это необходимо и в других случаях назначения лекарств, эскретирующихся преимущественно почками. Пациенты должны быть ознакомлены с правилами использования капсул СПИРИВЫ. Не следует допускать попадания порошка в глаза. Боль в глазу или дискомфорт, нечеткое зрение, зрительные ореолы в сочетании с покраснением глаз, конъюнктивальным застоем и отеком роговицы могут свидетельствовать об остром приступе закрытоугольной глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов следует немедленно обратиться к специалисту. Применение препаратов, вызывающих миоз, не является эффективным способом лечения в данном случае. СПИРИВУ не следует применять чаще, чем раз в день. Капсулы СПИРИВЫ должны применяться только с прибором ХандиХалер!

С осторожностью. Закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. *Фертильность, беременность и лактация.* СПИРИВУ следует применять беременным (2-й и 3-й триместр беремен-

ности) и кормящим женщинам, только в том случае, если ожидаемая польза превышает любой возможный риск для плода или новорожденного. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.* Не проводилось исследований по изучению такого влияния. Учитывая случаи головокружения и нечеткости зрения при приеме препарата, следует соблюдать осторожность.

Лекарственные взаимодействия. Сочетанное применение СПИРИВЫ с другими антихолинергическими средствами не рекомендуется. Возможно применение тиотропия в комбинации с другими препаратами, обычно используемыми для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, метилксантинами, пероральными и ингаляционными глюкокортикостероидами.

Передозировка. Симптомы – при применении высоких доз возможны проявления антихолинергического действия: сухость во рту, нарушения аккомодации, увеличение частоты сердечных сокращений. Однако системные антихолинергические побочные эффекты не выявлялись после однократной ингаляционной дозы до 282 мкг тиотропия. Билатеральный конъюнктивит в сочетании с сухостью во рту наблюдались после повторного приема однократной суточной дозы 141 мкг, которые исчезали при продолжении лечения. У пациентов с ХОБЛ, получавших максимально 36 мкг препарата более 4 недель, сухость во рту была единственным побочным эффектом. Острая интоксикация, связанная со случайным приемом капсул внутрь, маловероятна в связи с низкой биодоступностью препарата.

Лечение: симптоматическое.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25° С. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптеки: по рецепту.

Срок хранения 2 года.

Не использовать по истечении срока годности указанного на упаковке. После вскрытия контурной упаковки препарат использовать в течение 9 дней.

Перед применением и назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.

За дополнительной информацией
обращаться: «Представительство
«Берингер Ингельхайм Фарма Гес мБХ»
в Республике Казахстан»

Адрес: Республика Казахстан,
050008 г. Алматы, пр. Абая, 52
Телефон: +7 (727) 250-00-77
факс: +7 (727) 244-51-77

 **Boehringer
Ingelheim**

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 2 (48), 2015

Пульмонология. Аллергология

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусинов А.К. (Алматы)
Дуцанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Снегина, д. 95Б, оф. 278
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Уважаемые коллеги!



Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный пульмонологии и аллергологии. О проблемах резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам в своем интервью рассказал гость нашей редакции доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов. Значимость данной проблемы определяется тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Решение же ее лежит в межведомственном, межгосударственном взаимодействии и консолидации усилий фармбизнеса, научных учреждений и практических врачей.

В материале о ежегодном конгрессе Европейского Респираторного Общества представлены презентации ведущих западных ученых по ведению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), оптимизации ведения астмы и подходам к проблеме перекрестного синдрома астма-ХОБЛ.

В помощь практическим врачам предлагаем клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелой внебольничной пневмонии с целью помочь в выборе оптимальной антибактериальной терапии, а также определении ключевых диагностических и дифференциально-диагностических признаков заболевания.

На сегодняшний день существует множество методик лечения болезней легких и дыхательных путей. Поэтому мы постарались подобрать ряд статей, в которых охвачены наиболее острые проблемы оказания помощи пациентам, страдающим заболеваниями органов дыхания, обсуждены проблемы новейших технологий и фармакологического обеспечения современной респираторной медицины и терапии социально-значимых заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению.....	6
Конгресс Европейского Респираторного Общества 2014. Данные симпозиума «Ведение ХОБЛ, астмы и перекрестного синдрома – современные проблемы и перспективы».....	9

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тяжелая внебольничная пневмония. <i>Синопальников А.И.</i>	16
--	----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Резистентность к антимикробным препаратам (АМП) как реальная угроза национальной безопасности. <i>Козлов Р.С.</i>	38
Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля. <i>Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В.</i>	42

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Двухгодичный опыт применения тиотропия бромид в терапии больного ХОБЛ среднетяжелого течения. <i>Овчаренко С.И., Королева И.А., Завражина И.Н., Яшунская Н.И.</i>	48
---	----

ОБЗОРЫ

К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение. <i>Поведенная Г.П., Ярцева С.В.</i>	52
Спирамицин: возможности применения в современной клинической практике. <i>Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С.</i>	58
Клинические маски иммунодефицитных состояний. <i>Скороходкина О.В.</i>	71
Амоксиклав Квиктаб – форма имеет значение! <i>Богун Л.В.</i>	76

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение бронхиальной астмы. Часть 2. <i>Дядык А.И., Ефременко В.А., Вишинивецкий И.И., Цыба И.Н., Бабанина Т.В., Шукина Е.В.</i>	82
Монтелукаст – антагонист лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей. <i>Гепте Н.А., Фролкова Е.В.</i>	90

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах. <i>Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г.</i>	95
Механизмы развития и принципы терапии синдрома бронхиальной обструкции при острых респираторных вирусных инфекциях. <i>Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В.</i>	99

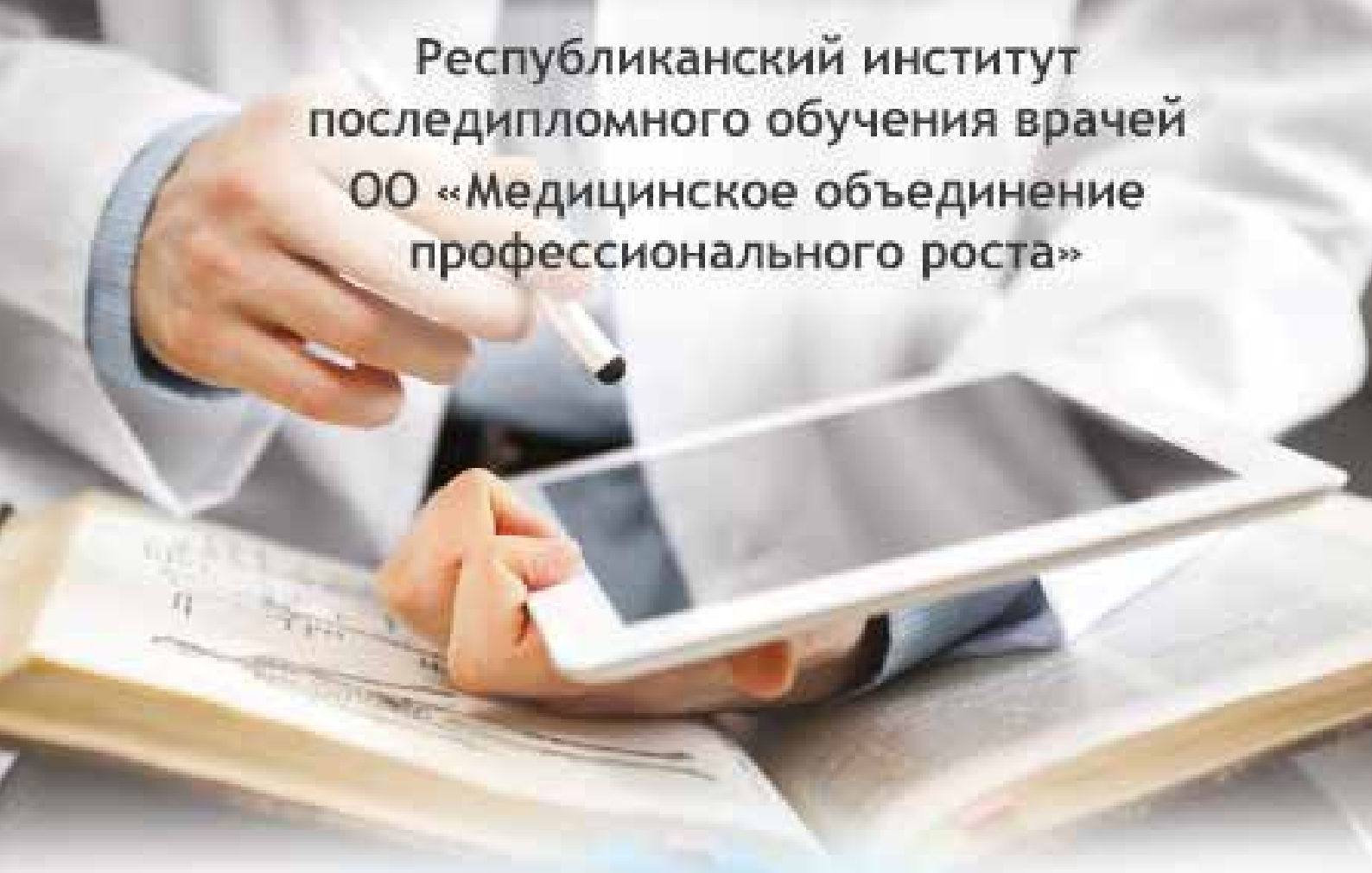
ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Значение лейкотриенов и антилейкотриеновых препаратов при аллергическом рините. <i>Жарких М.А., Яблонский С.В., Мокроносова М.А.</i>	106
Кашель у детей: современные подходы к лечению. <i>Речкина Е.А.</i>	115
Посиндромная инфузионная терапия в практике врача-терапевта. <i>Лишневецкая В.Ю.</i>	120

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ОТИТ

Диагностика и лечение аллергического отита. <i>Зайков С.В., Скичко С.В.</i>	124
---	-----

НОВОСТИ	129
---------------	-----



Республиканский институт
последипломного обучения врачей
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здоровоохранению

Резистентность к антибактериальным препаратам имеет огромное социально-экономическое значение. «Эта серьезная опасность уже не представляет собой лишь прогноз на будущее, поскольку она уже проявляется прямо сейчас в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом, независимо от возраста, в каждой стране...» (из доклада «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный отчет по эпиднадзору», ВОЗ, г. Женева, 30.04.2014 г.). Об этой глобальной проблеме и возможных путях решения мы попросили рассказать доктора медицинских наук, проф. Р.С. Козлова, директора НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Президента Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).



– Уважаемый Роман Сергеевич, антибиотика – невосполнимый ресурс человечества. Однако существует проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам и она актуальна для всех стран, в т.ч. и европейских, несмотря на то, что антимикробные препараты (АМП) в аптеках отпускаются по рецептам. С чем это связано?

– Резистентность к антимикробным препаратам – естественный биологический феномен, связанный с целым рядом факторов, одним из которых является широкое и неоправданно частое применение антибиотиков, вне зависимости от того, приобретаются они по рецепту или без него. Кроме того, описаны случаи завоза и распространения полирезистентных микроорганизмов из одной страны в другие.

– Какие существуют механизмы устойчивости микробов?

– Их 5 основных: 1) ферментативная модификация

антибиотика; 2) снижение проницаемости клеточной стенки микроорганизмов; 3) активный выброс («эффлюкс») антибиотика из бактериальной клетки; 4) мутации мишени действия антибиотиков; 5) механизм «обходного пути».

– Респираторные инфекции – это одни из наиболее часто встречающихся инфекций в амбулаторной практике. В большинстве случаев лечение участковые терапевты подбирают эмпирически, назначая антибиотики без определения к ним чувствительности. Как обстоит дело с лабораторной диагностикой в России? Насколько доступны экспресс-тесты для диагностики стрептококкового тонзиллита/фарингита?

– Качественные экспресс-тесты для диагностики тонзиллита/фарингита зарегистрированы в России и используются как участковыми терапевтами, так и педиатрами, однако, без сомнения, частота их при-



менения могла бы и должна быть более высокой. Что касается эмпирического применения антимикробных препаратов, то врачи, при отсутствии локальных данных, совершенно логично используют данные качественных многоцентровых проспективных национальных исследований резистентности (например, проводимого нашим центром исследования «ПеГАС»).

– В последнее время всё более оживлённой становится дискуссия о возможностях коротких курсов лечения различных инфекций, в том числе и инфекций дыхательных путей. Не сопровождается ли сокращение продолжительности лечения (по сравнению с традиционной) снижением конечной терапевтической эффективности и увеличением распространения лекарственно-устойчивых возбудителей?

– Нет, не сопровождается, при условии правильного выбора антибиотика и использования его строго по инструкции. Кроме того, конечно, имеет значение качество используемого антимикробного препарата. В случае выбора генерического препарата, он должен обладать доказанной терапевтической эквивалентностью (или, как минимум, биоэквивалентностью) оригинальному препарату.

– Нозокомиальные инфекции – проблема многопрофильных стационаров, особенно отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Расскажите, пожалуйста, о NAT-технологиях, масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS). Какие современные методы лабораторной диагностики исследования клинического материала внедрены в российских микробиологических лабораториях?

– Масс-спектрометрия действительно нашла свое уже достаточно широкое применение в Российской Федерации для идентификации бактерий и грибов.

Мы ее используем уже более 3 лет. Она позволяет с высокой точностью идентифицировать вышеуказанные микроорганизмы в течение 5-15 минут, существенно сокращая итоговое время исследования. Что касается технологии тестирования нуклеиновых кислот (NAT-testing), то это спектр высокочувствительных технологий, используемых для определения генетического материала различных микроорганизмов. Одним из примеров их является полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее модификации (например, ПЦР в режиме реального времени). Они используются очень широкого лабораториями различного профиля в Российской Федерации.

– Как Национальные рекомендации по антибиотикотерапии соотносятся с европейскими, ведь уровень антибиотикорезистентности в европейских странах значительно ниже, чем в России?

– Позволю с Вами не согласиться – в России цифры устойчивости основных возбудителей, например, амбулаторных инфекций дыхательных путей эквивалентны (а, иногда, и ниже) по сравнению с другими странами Европы. В любом случае, в Российской Федерации используются клинические рекомендации, подготовленные профессиональными сообществами, на основе российских данных по резистентности.

– Как изменяются данные о распространённости резистентных патогенов и каковы тенденции в выборе терапии?

– Они динамически меняются, вследствие чего важно регулярно проводить многоцентровые проспективные исследования резистентности (например, упомянутое выше исследование «ПеГАС» проводится с 1999 г.).

– Существует ли проблема сочетанной резистентности к антибиотикам различных групп?

– Конечно, да.

– **Вносит ли свой «вклад» в проблему антибиотикорезистентности использование антибиотиков в индустрии питания (растительные, мясо-молочные продукты)?**

– Применение антибиотиков в сельском хозяйстве, безусловно, вносит свой вклад в развитие устойчивости, именно поэтому проблему сдерживания антибиотикорезистентности необходимо решать на межведомственном и мультидисциплинарном уровне.

– **Каковы роль и место современных макролидов, β-лактамов, респираторных фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций?**

– Все вышеперечисленные группы являются основополагающими в лечении, например, амбулаторных инфекций дыхательных путей, а более подробно их роль описана в соответствующих российских национальных и международных рекомендациях по лечению соответствующих нозологий.

– **Какие наиболее распространенные ошибки можно отметить при лечении антибактериальными препаратами?**

– Назначение низких доз, неоправданно длительные курсы препаратов, использование нерациональных комбинаций антибиотиков.

– **Насколько рационально совместное применение антибиотиков с противогрибковыми ЛС, пробиотиками, ферментными препаратами, иммуномодуляторами?**

– В большинстве случаев, абсолютно нерационально!

– **В настоящее время на постсоветском пространстве генерики составляют до 95% всех лекарственных препаратов фармацевтического рынка. Как Вы оцениваете соответствие генерических антибактериальных препаратов оригинальным и возможна ли их взаимозаменяемость?**

– Никто не против генериков, но они должны доказывать свою эквивалентность оригинальным препаратам в соответствующих сравнительных исследованиях.

– **Несмотря на увеличивающийся мировой фармрынок, в настоящее время до этапа доклинических испытаний дошло лишь два АМП для лечения инфекций в условиях стационара. Означает ли это, что вскоре произойдет возврат в «доантибактериальную» эру или врачи вынуждены будут работать с имеющимся арсеналом АМП?**

– Ситуация кардинально поменялась в последние

годы, и многие международные фармацевтические компании активно работают в области создания новых антимикробных препаратов. Что для нас особенно важно, и у российских компаний есть очень перспективные молекулы. Так что, в будущее мы смотрим с оптимизмом.

– **Роман Сергеевич, расскажите, пожалуйста, о работе Научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности.**

– Деятельность Центра координируется Минздравом России. Мы проводим многоцентровые исследования антибиотикорезистентности, представляя профильному министерству данные о состоянии проблемы и возможных проблемах антибиотикорезистентности. Также мы активно работаем с ВОЗ, являясь «базовым» поставщиком данных от Российской Федерации. Пользуясь случаем, я хотел бы искренне поблагодарить наших коллег, принимающих активное участие в работах Центра, благодаря которым мы знаем и понимаем, что происходит с резистентностью в нашей стране.

– **Призывы к действиям по борьбе с устойчивостью содержались как минимум в нескольких резолюциях Всемирной ассамблеи здравоохранения (1984, 1998, 2001 гг.), а в 2001 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к антимикробным средствам. Понимание глобальной значимости проблемы устойчивости к антимикробным препаратам нашло свое отражение и в Итоговой декларации саммита стран «Большой восьмерки в Санкт-Петербурге» (Пункт 35 декларации от 16 июля 2006 г). Изменилась ли ситуация?**

– Изменилась в лучшую сторону. Многие страны (в том числе и Российская Федерация) считают проблему антибиотикорезистентности одной из приоритетных на сегодняшний день, вследствие чего резолюция с конкретным планом действий («дорожная карта») будет вынесена для принятия во Всемирной ассамблее по здравоохранению.

– **Какие требуются изменения, чтобы проблема неэффективной антибиотикотерапии не становилась более значительной?**

– Межведомственное, межгосударственное взаимодействие и консолидация усилий фармбизнеса, научных учреждений и практических врачей.

– **Роман Сергеевич, спасибо большое за беседу.**

Беседовала Айгуль Рахметова

Конгресс Европейского Респираторного Общества 2014

Данные симпозиума «Ведение ХОБЛ, астмы и перекрестного синдрома – современные проблемы и перспективы»

С 6 по 10 сентября 2014 года в Мюнхене (Германия) состоялся ежегодный конгресс Европейского Респираторного Общества (ERS), который посетили около 20 тысяч делегатов со всего мира, где обсуждались последние научные достижения и лечение респираторных заболеваний. На конгрессе компанией «Такеда» был организован спутниковый симпозиум под названием «Ведение ХОБЛ, астмы и перекрестного синдрома – современные проблемы и перспективы». В экспертную группу входили – Peter M.A. Calverley, Fernando J. Martinez и Klaus F. Rabe – профессора мирового уровня. Они докладывали аудитории, состоящей из 600 ученых и клинических специалистов, презентации по ведению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), оптимизации ведения астмы и подходам к проблеме перекрестного синдрома астма-ХОБЛ (ACOS).

Астма и ХОБЛ имеют общие факторы риска и могут перекрываться, но все же они традиционно рассматриваются как гетерогенные заболевания в спектре заболеваний дыхательных путей. Во время выступлений аудитории также была представлена совместная публикация Глобальной Стратегии Лечения и Профилактики Бронхиальной Астмы (GINA) и Глобальной Инициативы по Хронической Обструктивной Болезни Легких (GOLD) по перекрестному синдрому.

Ведение ХОБЛ: время реагировать

Professor Peter M.A. Calverley

Professor of Pulmonary and Rehabilitation Medicine, University of Liverpool, UK
Honorary Consultant Respiratory Physician at the Aintree Hospitals, Liverpool, UK

Ключевые моменты:

- важными задачами ведения ХОБЛ являются уменьшение количества госпитализаций и обострений;
- рофлумиласт снижает частоту обострений независимо от сопутствующей терапии бронходилататорами или ингаляционными кортикостероидами (ИКС);
- ожидаются результаты исследования REACT, которые представят больше информации об эффектах рофлумиласта при его добавлении к фиксированным комбинациям ИКС/длительно действующих β 2-агонистов (ДДБА) (+/- длительно действующие мускариновые антагонисты (ДДМА)).

Профессор Calverley начал с обсуждения концепций ведения ХОБЛ по GOLD. Согласно самым последним рекомендациям GOLD двумя основными задачами ведения ХОБЛ являются контроль симптомов и снижение будущих рисков.

Госпитализации и обострения оказывают критическое влияние на здоровье пациентов и качество их жизни. И именно поэтому следует уделять особое внимание здоровью и качеству жизни в программах по ведению больных с ХОБЛ. Профессор Calverley представил обзор

по эволюции стратегий лечения обострений при ХОБЛ. Он начал с описания бронходилататоров, уделив особое внимание результатам исследования UPLIFT, которые показали, что тиотропий приводил к уменьшению среднего числа обострений, но важно, что он не изменял среднее число обострений, приводящих к госпитализации. Эти результаты подтверждаются данными более позднего исследования SPARK, в котором было показано, что применение двойного бронходилататора QVA₁₄₉ было ассоциировано с меньшим числом обострений по сравнению с монотерапией ДДМА, но такая терапия также не могла снизить частоту тяжелых обострений. Добавление ИКС к ДДБА



продemonстрировало эффективность в снижении частоты обострений по сравнению с монотерапией ДДБА. Результаты исследования TORCH показали, что все применяемые лекарственные средства значительно превосходили плацебо в снижении риска умеренных и тяжелых обострений, но добавление ИКС превосходило монотерапию ДДБА. Фиксированные комбинации и сальметерол также значительно снижали риск обострений, требующих госпитализации. Но, несмотря на лечение бронходилататорами и ИКС, многие пациенты с ХОБЛ продолжают испытывать обострения. Кроме того, было показано, что хотя ИКС и уменьшают воспаление в дыхательных путях, также сообщалось и о взаимосвязи с повышенным риском инфекцией, таких как пневмония.

Далее профессор Calverley обратил внимание на альтернативное противовоспалительное средство для лечения ХОБЛ – рофлумиласт. Данный препарат ингибирует фосфодиэстеразу 4 (ФДЭ-4), поддерживая высокий уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в воспалительных клетках, таким образом, уменьшая воспаление и нейтрофилию в мокроте при ХОБЛ. Профессор Calverley описал целый ряд ключевых исследований, которые продемонстрировали эффективность рофлумиласта. Одно из основных клинических исследований с рофлумиластом показало,

что у пациентов с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ рофлумиласт снижал частоту обострений на 17%, и увеличивал время до начала обострения по сравнению с плацебо. Другие результаты показали, что рофлумиласт уменьшает частоту обострений независимо от сопутствующего применения ДДБА с максимальным эффектом среди пациентов с частыми обострениями в анамнезе, а также снижает частоту умеренных и тяжелых обострений независимо от применения ИКС. Такая тенденция может частично объясняться тем фактом, что сопутствующее лечение ИКС назначается пациентам с более поздней стадией ХОБЛ. Рофлумиласт также стабилизирует и модифицирует статус обострений пациентов, снижая риск перехода пациента в группу пациентов с частыми обострениями на 23%.

Далее профессор Calverley обсудил профиль переносимости рофлумиласта, отметив, что побочные эффекты, испытываемые некоторыми пациентами, хотя и кратковременно, могут быть обусловлены его системным характером действия. По-видимому, снижение веса у пациентов, получающих рофлумиласт, которое восстанавливается после прекращения лечения, не связано с противовоспалительным механизмом. Примечательно, что оно обусловлено, главным образом, потерей жира и наиболее заметно у более тучных пациентов.

По-видимому, наиболее злободневным вопросом является эффективность рофлумиласта при его введении как дополнение к другим средствам от ХОБЛ, рекомендуемым для пациентов групп C и D по шкале GOLD, а именно к комбинированной терапии ИКС/ДДБА и ИКС/ДДБА/ДДМА. В исследовании с участием преимущественно азиатской популяции было показано, что добавление рофлумиласта обеспечивает дополнительное улучшение функции легких независимо от сопутствующей терапии ИКС/ДДБА или ДДМА. Однако вопрос о том, влияет ли рофлумиласт на обострения при его добавлении к стандартной комбинированной терапии, будет решен только тогда, когда станут доступны результаты крупного международного исследования REACT.

В заключение следует отметить, что ведение ХОБЛ совершенствуется. Госпитализация является ключевым исходом ХОБЛ, которую следует учитывать при оценке эффективности лечения, и важно искать новые подходы, которые помогут минимизировать случаи, причиняющие страдания и часто угрожающие жизни пациентов. В случае рофлумиласта мы ожидаем, что появится новая перспективная информация, полученная в исследовании REACT, которая прояснит роль рофлумиласта в будущем лечении ХОБЛ.

Оптимизация стратегий по ведению астмы

Professor Fernando J. Martinez

Adjunct Professor, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Michigan, USA Executive Vice Chair of Medicine, Weill Cornell Medical College and New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Centre, USA

Ключевые моменты:

- терапия, направленная на мелкие дыхательные пути, приобретает все большее признание среди медицинских работников и нарастает количество сведений, свидетельствующих о роли ИКС с мелкими частицами, которые имеют больший эффект на мелкие дыхательные пути по сравнению с более крупными частицами;
- когда требуется усиление терапии, стоит учитывать механизм действия лекарственного средства и, возможно, воздействовать на мелкие дыхательные пути, а не автоматически увеличивать дозы ИКС и ДДБА, что остается спорным вопросом;
- идея фенотипирования пациентов с астмой изучается как способ усовершенствования терапии, чтобы направлять ее на специфические элементы заболевания. Хотя большинство работ еще предстоит сделать, данные средства могли бы позволить медицинским работникам адаптировать лечение индивидуально для конкретных пациентов.

Презентация профессора Martinez была, главным образом, сосредоточена на современных, оптимальных стратегиях по ведению астмы. Он начал со сравнения целей ведения астмы и ХОБЛ. Идея контроля симптомов и снижения будущих рисков была стандартом при ведении астмы во всем мире в течение многих лет, но только недавно она была заимствована для ХОБЛ.

Профессор Martinez представил аудитории, как современные терапевтические подходы потенциально могут быть изменены на основе вновь появляющихся данных. ИКС считаются краеугольным камнем в лечении пациентов с симптоматической астмой, и их эффективность подтверждается огромным количеством данных. Они являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами при персистирующей астме, улучшают функцию легких, качество жизни и снижают смертность.

Ведение астмы, направленное на мелкие дыхательные пути с помощью ИКС, состоящих из мелких частиц, является темой, которая



сейчас вызывает особый интерес.

Воспаление в мелких дыхательных путях ассоциировано с более частыми симптомами астмы и обострениями. Размер частиц ИКС отличается в разных препаратах и лекарственных формах, и в последнее время растет количество данных, подтверждающих роль ИКС с мелкими частицами, которые оказывают влияние именно на мелкие дыхательные пути по сравнению с ИКС с крупными частицами. Препарат циклезонид был разработан

так, чтобы было возможно преимущественное накопление в мелких дыхательных путях. Также было показано, что он вызывает значительное уменьшение периферической резистентности по сравнению с флутиказоном – ИКС с более крупными частицами. В том же исследовании циклезонид был ассоциирован со снижением числа эозинофилов в мокроте (поздняя фаза) и с улучшением баллов теста по контролю над астмой (АСТ) по сравнению с флутиказоном. Что касается нежелательных явлений, при лечении циклезонидом сообщалось меньшее число местных пероральных побочных эффектов, чем при лечении флутиказоном.

Вернувшись к рекомендациям GINA, профессор Martinez обсудил варианты усиления терапии у пациентов, которые испытывают увеличение симптомов астмы и обострений. GINA рекомендует увеличивать дозу ИКС или добавлять ДДБА на 3 и 4 ступенях терапии. Однако безопасность, связанная с применением ДДБА, считается спорной в США. В связи с этим Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) требует от производителей ДДБА провести пять рандомизированных, двойных слепых контролируемых клинических исследований для сравнения добавления ДДБА к ИКС и монотерапии ИКС. Четыре из них будут проведены с участием взрослых и подростков (старше 12 лет), и будут включать 11 700 пациентов в каждом исследовании. Пятое исследование будет включать 6200 пациентов детского возраста от 4 до 11 лет. Профессор Martinez предположил, что направленное действие на мелкие дыхательные

пути может быть более подходящим вариантом для пациентов-астматиков с отсутствием контроля астмы. В случае тяжелой астмы, добавление высоких доз циклезонида может улучшить контроль над астмой, и было показано, что у пациентов с тяжелой персистирующей астмой, получающих циклезонид, удается сократить или отменить применение перорального преднизолона, по сравнению с плацебо.

Затем профессор Martinez перешел к анализу других способов усовершенствования терапии и обсудил идею фенотипирования пациентов. Одна из областей, представляющих особый интерес – это биостатистическая группировка пациентов. Так анализ одного исследования выявил пять кластеров пациентов с тяжелой астмой. Это может быть интересно с клинической точки зрения, поскольку существует множество компаний, нацеленных на популяцию с эозинофилией, или на применение биопрепаратов, направленных на один конкретный фенотип пациентов. Например, исследование DREAM показало, что моноклональные антитела (меполизумаб) для борьбы с тяжелой эозинофильной астмой уменьшают частоту обострений, и что эффективность повышается при более выраженной эозинофилии. В другом исследовании, где в качестве маркера применялся перистин, было показано, что моноклональные антитела (лебрикизумаб) повышают объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) у пациентов, которые имеют особый профиль в отношении IL-13.

Профессор Martinez подвел итоги, упомянув о том, что концепция фенотипирования пациентов с астмой будет развиваться в будущем. Направленное действие в соответствующей популяции пациентов, хотя и является дорогостоящим, может привести к ситуации, когда можно будет применять персонализированную терапию, чтобы воздействовать на вероятный молекулярный механизм, чтобы улучшить исход.

Подходы к проблеме перекрестного синдрома астма–ХОБЛ

Professor Klaus F. Rabe

Professor of Pulmonary Medicine at the University of Kiel, Germany. Director of the Department of Pneumology at Clinic Grosshansdorf, Germany

Ключевые моменты:

- перекрестный синдром астма-ХОБЛ характеризуется определенными признаками, ассоциированными с астмой, и некоторыми признаками, ассоциированными с ХОБЛ;
- астма и ХОБЛ обладают общими признаками воспаления, но могут по-разному реагировать на противовоспалительные средства;
- одним из важнейших факторов, влияющих на исход, является возраст;
- многое еще неизвестно в отношении перекрестного синдрома ACOS. Еще предстоит выяснить, является ли перекрестный синдром астма-ХОБЛ независимым патологическим состоянием, общепринято ли, что астма и ХОБЛ могут сосуществовать. В обязанности медицинского сообщества входит продолжение попыток дать определение основных признаков для выделения перекрестного синдрома как самостоятельной нозологической формы.

Профессор Rabe начал свою презентацию со сложной темы перекрестного синдрома астма-ХОБЛ, в которой дал определение данного синдрома. Согласно определению GINA и GOLD, ACOS представляет собой перекрестный синдром, который характеризуется определенными признаками, ассоциированными с астмой, и некоторыми признаками, ассоциированными с ХОБЛ, и при выделении указанных двух патологических состояний ключевую роль играет возраст начала заболевания. Однако множество факторов затрудняет попытки определить перекрестный синдром астма-ХОБЛ, как отдельную нозологическую форму. Существуют некоторые формы астмы, которые включают компоненты нейтрофилии, присутствие антигена и ответа Т-хелперов (Th1), которые имеют сходство с ХОБЛ. Очевидно, что общей для них является определенная форма воспаления, но указанные заболевания могут по-разному реагировать на противовоспалительные средства.

Что касается обострений астмы, лекарственные препараты, которые включают противовоспалительный компонент и бронходилататоры, уменьшают количество обострений со временем и количество пациентов с частыми обострениями. Рассматривая фенотип астмы, профессор Rabe объяснил, что одним из важнейших факторов, который влияет на исход и иммунологические изменения является возраст, и то, проявилось ли заболевание в раннем возрасте или позже. Со временем в легких происходят изменения, которые приводят к фиксированному ограничению воздушного потока, что имеет место при астме и ХОБЛ. По оценкам, среди пациентов старше 70 лет с наличием обструкции (астма, хронический бронхит или эмфизема) у 60% преобладает перекрестный синдром ACOS.

Гиперреактивность дыхательных путей является отличительным признаком астмы. Однако у пациентов с ХОБЛ с разной степенью

тяжести также может проявляться этот признак. Профессор Rabe задал вопрос, есть ли у таких пациентов перекрестный синдром, или у них преобладает гиперреактивность, которая не специфична ни для одного из указанных заболеваний. Предполагается, что и у пациентов с ХОБЛ возможна обратимая обструкция, но и при астме не всегда обратимость достигается с помощью бронходилататоров.

Когда рассматриваются варианты лечения, некоторые пациенты могут реагировать на лекарственные средства, которые не обязательно являются препаратами первого выбора; есть данные, свидетельствующие о том, что антихолинергические средства (тиотропий) могут контролировать тяжелые формы астмы. В данном случае профессор Rabe постулировал, что, если такие пациенты с астмой реагируют на тиотропий при обострении, в той же степени, что и пациенты с ХОБЛ, вероятно, у таких индивидуумов можно предполагать наличие перекрестного синдрома ACOS. С учетом вышесказанного, он продолжил описывать проблемы, связанные с алгоритмом лечения перекрестного синдрома, предложенным GINA и GOLD. Также он дал ссылку на данные единствен-

ного клинического исследования, проведенного Magnussen et al. в 2008 году, где оценивалось изменение $ОФВ_1$ в течение некоторого времени у пациентов с ХОБЛ и астмой: указанные пациенты успешно реагировали на лечение тиотропием, что демонстрирует, что астма и ХОБЛ могут сосуществовать.

Профессор Rabe подвел итоги, проанализировав определение перекрестного синдрома астма-ХОБЛ. Он призвал соблюдать осторожность при заимствовании концепции перекрестного синдрома и рекомендовал медицинским работникам выяснять, какова реальная непосредственная причина астмы и ХОБЛ. Справедливо, что существуют признаки перекрытия, например, обратимость и гиперреактивность присутствуют при обоих заболеваниях, и есть пациенты, имеющие факторы риска, которые способствуют развитию со временем хронического бронхита и эмфиземы. Однако многое еще неизвестно в отношении перекрестного синдрома астма-ХОБЛ, и в этом состоит трудность. В обязанности врачей входит сообщать о случаях, с которыми они сталкиваются, чтобы данный синдром можно было выделить как отдельную нозологическую форму. Это

могло бы способствовать проведению более сфокусированных клинических исследований для выяснения оптимального лечения и во избежание «универсального» подхода к терапии.

После презентации делегатам представилась возможность задать вопросы спикерам. Один из вопросов касался наличия данных, подтверждающих возможность лечения ХОБЛ рофлумиластом и двойными бронходилататорами. Профессор Calverley ответил, что такое исследование пока не проводится, однако могут быть некоторые результаты после анализа данных исследования REACT. В исследовании REACT изучались пациенты, получавшие ДДБА и ДДМА, однако основным объектом исследования были фиксированные комбинации ИКС/ДДБА. Другой вопрос касался возможности длительного симптоматического лечения ХОБЛ рофлумиластом. Профессор Calverley сообщил, что есть клиническое исследование, посвященное долгосрочному профилактическому лечению обострений, а также исследование по применению рофлумиласта при обострениях. Он считает, что если при обострениях пациентам назначают пероральные кортикостероиды, то почему же не применять ингибитор ФДЭ-4. Как только результаты будут опубликованы, они смогут должным образом дать ответ на этот вопрос.

Таким образом, данный симпозиум был посвящен роли противовоспалительного лечения в стабилизации ХОБЛ, обоснованию использования ИКС с мелкими частицами при лечении астмы и их эффективности, а также последним рекомендациям по ведению пациентов с перекрестным синдромом ACOS. ■

**Материал подготовлен
медицинским советником
компании «Такеда»
Шаймагамбетовой Айгерим**

*Список литературы находится
в редакции*



Даксас

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
от 13 января 2014 г. №14

Торговое название

Даксас

Международное непатентованное название

Рофлумиласт

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активное вещество – рофлумиласт 0,5 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон (K90), магния стеарат, вода очищенная;

состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910), макрогол 4000, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый, вода очищенная.

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, D-образной формы с гравировкой «D» на одной стороне. На изломе ядро белого или почти белого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного использования. Рофлумиласт.

Код АТХ R03DX07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Рофлумиласт активно метаболизируется в организме, с образованием основного фармакодинамически активного метаболита – N-оксида рофлумиласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта участвуют в ингибировании активности фосфодиэстеразы 4 – ФДЭ4 (*in vivo*), фармакокинетические свойства базируются на общем ингибировании активности ФДЭ4 (т.е. суммарном действии рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта).

Всасывание

Абсолютная биодоступность рофлумиласта после перорального приема 500 микрограмм составляет примерно 80%. Максимальная концентрация рофлумиласта в плазме крови обычно достигается через один час после приема (в пределах от 0,5 до 2 часов). Максимальная концентрация N-оксида рофлумиласта достигается через 8 часов (от 4 до 13 часов). Прием пищи не влияет на общую ингибирующую активность ФДЭ4, но задерживает время достижения максимальной концентрации (t_{max}) рофлумиласта на один час и снижает C_{max} примерно на 40%. Однако прием пищи не влияет на C_{max} и t_{max} N-оксида рофлумиласта.

Распределение

Связывание с белками плазмы рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта составляет примерно 99% и 97% соответственно. Объем распределения однократной дозы, 500 микро-

грамм рофлумиласта, составляет около 2,9 л/кг. Рофлумиласт легко распределяется по органам и тканям, включая жировую ткань. После начальной фазы распределения с выраженным проникновением в ткани, следует фаза выраженного выведения из жировой ткани, вероятнее всего, вследствие четко выраженного метаболизма рофлумиласта в его метаболит N-оксид. Рофлумиласт имеет низкую степень проникновения через гематоэнцефалический барьер. Рофлумиласт и его метаболиты не кумулируют в органах и жировой ткани.

Биотрансформация

Рофлумиласт активно метаболизируется посредством реакций фазы I (цитохром P450) и фазы II (конъюгирование). Метаболит рофлумиласта N-оксид является основным метаболитом, обнаруженным в плазме крови человека. Площадь под фармакокинетической кривой N-оксид рофлумиласта в среднем в 10 раз больше площади под фармакокинетической кривой рофлумиласта. Таким образом, метаболит N-оксид рофлумиласта считается основным веществом, оказывающим ингибирующее действие на ФДЭ4 (*in vivo*).

Метаболизм рофлумиласта в его активный N-оксид метаболит происходит с участием CYP1A2 и 3A4. *In vitro* установлено, что рофлумиласт и его активный метаболит N-оксид в терапевтических концентрациях в плазме крови не ингибируют CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Также *in vitro* установлено, что рофлумиласт и его активный метаболит N-оксид не вызывают индукцию CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 3A4/5, и рофлумиласт оказывает слабое индукционное действие на CYP2B6.

Выведение

Плазменный клиренс после кратковременной внутривенной инфузии рофлумиласта составляет 9,6 л/час. После перорального приема период полувыведения рофлумиласта и N-оксида составляет примерно 17 и 30 часов, соответственно. Стабильная концентрация рофлумиласта и N-оксида достигается примерно через 4 дня для рофлумиласта и 6 дней для N-оксида после приема разовой суточной дозы. После внутривенного или перорального приема рофлумиласта около 20% выводится с калом и 70% с мочой в виде неактивных метаболитов.

Наблюдается линейная фармакокинетика рофлумиласта и N-оксида в диапазоне доз от 250 мг до 1000 мг.

Особые группы пациентов

У пожилых пациентов, женщин и лиц не европеоидной расы общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличивалась. Общая ингибирующая активность ФДЭ4 несколько снижалась у курильщиков. Ни одно из этих изменений нельзя рассматривать как клинически значимое. Поэтому не рекомендуется проводить никаких корректировок доз в отношении этих групп пациентов.

Почечная недостаточность

Общая ингибирующая активность ФДЭ4 снизилась на 9% у пациентов с серьезной почечной недостаточностью (клиренс креатинина составляет 10-30 мл/мин.). Коррекция дозировки не требуется.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика препарата Даксас, по 250 мг один раз в день, была исследована на пациентах со слабой и умеренной печеночной

недостаточностью согласно классификации Чайлд-Пью А и В. Общая ингибирующая активность рофлумиласта и N-оксида на фермент ФДЭ4 была выше на 20% у пациентов, относящихся к группе А по Чайлд-Пью, и на 90% – у пациентов, относящихся к группе В по Чайлд-Пью.

Фармакодинамика

Рофлумиласт представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), нестероидное противовоспалительное средство, направленное на лечение системных и легочных воспалительных процессов, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В клинических исследованиях было установлено, что при назначении данного препарата отмечается улучшение функции легких и снижение частоты обострений у пациентов с ХОБЛ.

Ингибирование ФДЭ4 ведет к повышению внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ослаблению связанных с ХОБЛ дисфункции лейкоцитов, клеток дыхательных путей и легочных васкулярных гладких мышц, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а так же фибробластов. Стимуляция человеческих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или лимфоцитов (*in vitro*) показала, что рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта ослабляют высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В₄, активные формы кислорода, фактор некроза опухоли α, интерферон γ и гранзим В.

У пациентов с ХОБЛ рофлумиласт понижает уровень нейтрофилов в мокроте, а так же снижает миграцию нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути.

Показания к применению

- поддерживающая терапия при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) тяжелого течения (постбронходилатационный ОФВ₁ менее 50% от рассчитанного должного показателя) ассоциированной с хроническим бронхитом у взрослых пациентов, с частыми обострениями в анамнезе, в дополнение к бронходилатационной терапии.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза 1 таблетка (0,5 мг) в день. Даксас применяется длительно.

Таблетки необходимо запивать водой и принимать ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи.

Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течении нескольких недель.

Пожилые (65 лет и старше)

Не требуется коррекция дозы.

Побочные действия

Неблагоприятные побочные реакции распределены в следующем порядке, с учетом частоты возникновения: наиболее частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не частые ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); очень редкие ($< 1/10,000$), неизвестные (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Часто

- снижение веса, снижение аппетита, диарея, тошнота, боли в животе
- головная боль, нарушение сна

Нечасто

- гиперчувствительность к компонентам препарата, аллергические реакции, сыпь

- беспокойство, тремор, головокружение, вертиго, слабость, дискомфорт, недомога-ние, астения, утомляемость
- учащенное сердцебиение
- гастрит, рвота, отрыжка, нарушение пище-варения, гастроэзофагеальная рефлюкс-ная болезнь, диспепсия
- спазмы мускулатуры и мышечная сла-бость, миалгия, боли в спине.

Редко

- ангионевротический отек
- гинекомастия
- депрессия, повышенная возбудимость, су-ицидальные мысли и поведение
- снижение вкусовых ощущений
- инфекции дыхательных путей (за исключе-нием пневмонии)
- кровавой стул, запор
- увеличение печени и повышение уровня пе-ченочных энзимов (гамма-глутамил-транс-фераза, аспартат аминотрансфераза)
- повышение активности креатинфосфоки-назы
- аллергические реакции кожи, крапивница
- сердцебиение
- потоотделение
- дисгевзия
- гематокезия.

При возникновении тяжелых аллергических реакций прекратите прием препарата и неза-медлительно обратитесь к своему врачу.

Противопоказания

- гиперчувствительность к рофлумиласту или любым другим компонентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- средняя или тяжелая форма печеночной недостаточности (В или С по классифика-ции Чайлда-Пью)

Лекарственные взаимодействия

Основным этапом в метаболизме рофлуми-ласта является N-окисление рофлумиласта в N-оксид рофлумиласт с помощью цитохрома CYP3A4 и CYP1A2. И рофлумиласт, и N-оксид рофлумиласта обладают внутренней ингибирую-щей активностью ФДЭ4. Поэтому после при-ема рофлумиласта, общая ингибирующая ак-тивность ФДЭ4 представляет собой суммарное воздействие как рофлумиласта, так и N-оксида рофлумиласта. Клинические исследования взаи-модействия с ингибиторами цитохрома CYP3A4, эритромицином и кетоконазолом, показали уве-личение общей ингибирующей активности ФДЭ4 на 9% (т.е. общая экспозиция рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта). Исследования взаи-модействия с ингибитором цитохрома CYP1A2, флувоксамином, и двойными ингибиторами CYP3A4/1A2, эноксацином и циметидином, по-казали увеличение общей ингибирующей ак-тивности ФДЭ4 – на 59%, 25% и 47% соответствен-но. Комбинированное применение препарата Даккас с этими активными веществами может привести к усилению действия и устойчивой не-переносимости. В этом случае необходимо пере-смотреть вопрос о лечении препаратом Даккас.

Прием индуктора цитохрома P450 рифампици-на приводит к снижению общей ингибирующей активности ФДЭ4 примерно на 60%. Поэтому применение сильнодействующих индукторов ци-тохрома P450 (например, фенобарбитала, карба-мазепина, фенитоина) может привести к сниже-нию терапевтического эффекта рофлумиласта.

Одновременный прием с теофиллином привел к повышению на 8% общей ингибирующей ак-тивности ФДЭ4. При исследовании взаимодействия

с пероральными контрацептивами, содержащими гестоден и этинилэстрадиол, общая ингибирую-щая активность ФДЭ4 увеличилась на 17%.

Не наблюдалось никакого взаимодействия с ингаляторами, содержащими сальбутамол, формотерол, будесонид и применяемыми внутрь препаратами монтелукаст, дигоксин, варфарин, силденафил и мидазолам.

Одновременный прием с антацидными пре-паратами (комбинация алюминия гидроксид и магния гидроксид) не изменил показатели вса-сывания или фармакокинетические свойства рофлумиласта или N-оксида рофлумиласта.

Особые указания

Даккас не предназначен для лечения острого приступа одышки (бронхоспазмов острого ха-рактера).

Снижение веса

Пациентам с пониженной массой тела, не-обходимо регулярно контролировать свой вес. Если во время приема препарата наблюдается непроизвольная потеря веса (не связанная с диетами или упражнениями), необходимо про-консультироваться с врачом.

Особые клинические условия

В связи с отсутствием соответствующего опыта, не следует начинать лечение препара-том Даккас или необходимо прекратить при-менение Даккаса у пациентов с серьезными иммунологическими заболеваниями (такими как ВИЧ-инфекции, рассеянный склероз, си-стемная красная волчанка, прогрессирую-щая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), острыми тяжелыми инфекционными заболе-ваниями, злокачественными опухолями (кроме базально-клеточной карциномы), или у пациен-тов, принимающих лечение иммуносупрессан-тами (метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, этанерсепт, длительный пероральный прием кортикостероидов, за исключением кратковре-менного приема системных кортикостероидов). Ограничен опыт лечения пациентов с латент-ными формами инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, вирусные гепатиты, ви-рус простого герпеса и опоясывающий герпес. Безопасность и эффективность Даккаса не изучена у пациентов с тяжелой застойной сер-дечной недостаточностью (3 и 4 функциональ-ного класса по классификации NYHA), поэтому не рекомендуется применять у данной группы больных.

Психические расстройства

Применение препарата Даккас может при-вести к повышению риска психических наруше-ний, таких как инсомния, тревога, нервозность и депрессия.

В клинических исследованиях наблюдались редкие случаи развития суицидальных мыслей и поведения, в том числе завершённый суицид. Поэтому, если пациенты сообщают о ранее проявившихся психических симптомах или та-кие симптомы проявляются у них в настоящее время, или если планируется сопутствующая терапия другими лекарственными средствами, связанная с вероятностью появления психиче-ских нарушений, следует провести тщательную оценку рисков и пользы, связанных с началом или продолжением лечения препаратом Дак-кас. Пациентов и ухаживающих за ними следует проинструктировать о необходимости уведом-лять врача, назначившего лечение, о любых изменениях в поведении, настроении или я-влении суицидальных мыслей любого харак-тера. Даккас не рекомендуется к применению

у пациентов с наличием в анамнезе депрессии, ассоциированной с появлением суицидального мышления и поведения. Если пациент страдает от новых или от обострения психических сим-птомов, или определены суицидальные мысли или попытки самоубийства, рекомендуется пре-кратить лечение рофлумиластом.

Устойчивая непереносимость. Несмотря на то, что неблагоприятные реакции такие, как диарея, тошнота, боли в животе и головная боль возникают в основном в первые недели лечения и в большинстве случаев проходят при продолжении лечения, в случае устойчивой не-переносимости следует пересмотреть вопрос о лечении препаратом Даккас.

Устойчивая непереносимость может воз-никать в особых популяциях, в частности, у чернокожих некурящих женщин или пациен-тов, получающих лечение ингибитором CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

Не рекомендуется принимать Даккас одно-временно с теофиллином.

Таблетки Даккас содержат лактозу. Данный препарат не должны принимать пациенты, страдающие наследственной непереносимо-стью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом недостаточного всасывания глюкозы – галактозы.

Беременность и период лактации

Даккас не рекомендуется принимать бере-менным женщинам и женщинам репродуктивно-го возраста, не использующим контрацептивы, также препарат не должен приниматься во вре-мя кормления грудью.

Особенности влияния лекарственного сред-ства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными меха-низмами

Даккас не оказывает влияния на способность управлять транспортным средством или потен-циально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: головная боль, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, вертиго, учащен-ное сердцебиение, головокружение, влажность рук и артериальная гипотензия.

Лечение: соответствующая заместительная терапия. Так как препарат в значительной сте-пени связывается с белками, гемодиализ не яв-ляется эффективным методом его выведения.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упа-ковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой лакированной.

По 1, 3 или 9 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не использовать препарат после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Такеда ГмбХ, Ораниенбург, Германия.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения Такеда ГмбХ, Германия. В целях контроля безопасности и качества препара-тов компании «Такеда» необходимо сообщать любую информацию о нежелательной реакции и претензии по качеству продукта по адресу:

Представительство «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане
г. Алматы, ул. Шашкина, 44
Номер телефона (727) 2444004;
номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com



Тяжелая внебольничная пневмония (по материалам согласительных рекомендаций Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2014 г.)



Синопальников А.И.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Диагностика и лечение тяжелой внебольничной пневмонии остается одной из актуальных проблем современной терапии. Цель данных клинических рекомендаций – помочь практикующему врачу в выборе оптимальной антибактериальной терапии, а также определении ключевых диагностических и дифференциально-диагностических признаков заболевания.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – широко распространенное заболевание, занимающее ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней у взрослых в развитых странах. Наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой ВП (ТВП). Несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные антимикробные препараты (АМП), летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение – сложным и дорогостоящим.

Как показал анализ практики лечения госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах РФ в 2005–2006 гг., наиболее серьезные проблемы с выбором АМП и качеством этиологической диагностики отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания. Стартовый режим антибактериальной терапии (АБТ) соответствовал национальным рекомендациям лишь в 15% случаев, только 44% пациентов получали комбинированную АБТ, из них 72% комбинаций были нерациональными. Бактериологическое исследование крови выполнялось у 8% пациентов, а мокрота исследовалась у 35%. Причем в большинстве случаев кли-

нический материал собирался после начала АБТ, что существенно снижало информативность данного метода исследования.

Эпидемиология

Согласно официальным данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, в 2012 г. в нашей стране было зарегистрировано 657 643 случая заболевания ВП, или 4,59‰. У лиц в возрасте ≥ 18 лет заболеваемость составила 3,74‰. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в России. Согласно расчетам, заболеваемость достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек.

В США ежегодно регистрируется 5–6 млн. случаев ВП, причем около 1 млн. человек требуют госпитализации. По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36% в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Среди госпитализированных больных в Европе и США доля пациентов с тяжелой ВП составляет от 6,6 до 16,7%.

Несмотря на успехи, достигнутые в АБТ, респираторной поддержке и терапии сепсиса, летальность среди больных с тяжелой ВП составляет от 21 до 58%.

Основная причина смерти больных тяжелой ВП – рефрактерная гипоксемия, септический шок и полиорганная недостаточность. В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом больных тяжелой ВП, были возраст >70 лет, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), двусторонняя локализация пневмонии, сепсис и инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*.

Больные тяжелой ВП нуждаются в длительном стационарном лечении и требуют достаточно дорогостоящей терапии. Например, в США пациенты с тяжелой ВП в ОРИТ по сравнению с пациентами с ВП, госпитализированными в общие палаты, обычно проводят в стационаре 23 дня (против шести дней), а расходы на их лечение достигают 21 144 доллара США (против 7500 долларов США соответственно).

Как продемонстрировали результаты недавних наблюдательных исследований, в последние годы в развитых странах отмечается повышение числа госпитализаций по поводу тяжелых ВП, что связано с увеличением доли пожилых людей в общей популяции. Среди пожилых также наблюдается рост числа госпитализаций в ОРИТ и летальности от ВП.

Определение

Под ВП понимается острое заболевание, возникающее во внебольничных условиях (то есть вне стационара или позднее четырех недель после выписки из него либо диагностированное в первые 48 часов от момента госпитализации), сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, в том числе гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками свежих очагово-инфильтративных изменений в легких в отсутствие очевидной диагностической альтернативы. ТВП – это пневмония, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью (ДН) и/или признаками сепсиса и полиорганной дисфункции. С клинической точки зрения понятие ТВП носит контекстуальный характер, поэтому ее единого определения не существует.

ВП считается тяжелой в случае:

- высокого риска летального исхода;
- необходимости госпитализации больного в ОРИТ;
- декомпенсации (или высокой вероятности декомпенсации) сопутствующей патологии;
- неблагоприятного социального статуса больного.

Оценка риска летального исхода

ТВП обычно ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. Высокие показатели летальности и серьезный прогноз объединяют ТВП с таким актуальным и требующим оказания интенсивной помощи заболеванием, как острый инфаркт миокарда.

Для оценки риска неблагоприятного исхода при ВП могут использоваться разнообразные критерии и шкалы, из которых наиболее распространенными считаются индекс тяжести пневмонии (PSI) или шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), а также шкалы CURB/CRB-65.

PSI/шкала PORT. Шкала содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП. Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Для этого используется сложная двухступенчатая система подсчета баллов, основанная на анализе значимых с точки зрения прогноза демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков (см. приложение).

В ходе разработки и дальнейшей валидации шкалы исследователи установили, что показатели летальности составляют:

- для I класса – 0,1–0,4%;
- II класса – 0,6–0,7%;
- III класса – 0,9–2,8%;
- IV класса – 8,2–9,3%.

Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов с ВП, относящиеся к V классу риска.

PSI/шкала PORT широко используется при оценке риска летального исхода у пациентов с ВП в странах Северной Америки. Ограничения шкалы:

- трудоемкость, требует использования ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех российских лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ);
- не всегда точно позволяет установить показания для направления больного в ОРИТ;
- характерна гипердиагностика ТВП у пациентов пожилого возраста и гиподиагностика у молодых людей без сопутствующих заболеваний;
- не учитывает социальные факторы и ряд значимых сопутствующих заболеваний, например наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или ряд иммунных нарушений.

Шкала CURB/CRB-65. Шкала CURB-65 – более простой подход оценки риска неблагоприятного исхода при ВП, предполагающий анализ пяти признаков:

- нарушение сознания, обусловленное пневмонией;
- повышение уровня азота мочевины >7 ммоль/л;
- тахипноэ ≥ 30 /мин.;
- снижение систолического артериального давления (АД) <90 мм рт.ст. или диастолического ≤ 60 мм рт.ст.;
- возраст больного ≥ 65 лет.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл. Общая сумма может варьировать от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов (см. приложение). CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра – азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных и в приемном отделении ЛПУ.

Шкалы CURB/CRB-65 наиболее популярны при оценке риска летального исхода и выбора места лечения пациентов с ВП в странах Европы.

Ограничения шкал:

- не учитывают важные показатели, характеризующие ДН, например уровень оксигенации;
- не позволяют оценить необходимость госпитализации в ОРИТ;
- не учитывают декомпенсацию сопутствующей патологии вследствие ВП;
- не учитывают социальные факторы и сопутствующие заболевания;
- характеризуются невысокой информативностью при определении прогноза у пациентов пожилого возраста.

Необходимость госпитализации в ОРИТ

Наиболее эффективным инструментом для определения показаний к направлению в ОРИТ являются рекомендации Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) (IDSA/ATS), а также шкала SMART-COR максимально учитывающие проявления сепсис-индуцированной органной дисфункции и дыхательные расстройства.

Критерии IDSA/ATS. Основаны на использовании двух больших и девяти малых критериев ТВП (табл. 1).

Наличие одного большого или трех малых критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

Таблица 1. IDSA/ATS критерии тяжелой ВП

Большие критерии

- Потребность в ИВЛ
- Септический шок
(необходимость введения вазопрессоров)

Малые критерии¹

- ЧДД ≥ 30 /мин.
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушение сознания
- Уремия (остаточный азот мочевины² ≥ 20 мг/дл)
- Лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9/\text{л}$)
- Тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$)
- Гипотермия ($< 36^\circ\text{C}$)
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

¹ Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимые другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, а также цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов.

² Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14.

Шкала SMART-COP. Данная шкала разработана австралийской рабочей группой по ВП, основана на оценке тяжести ВП путем выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД. Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения.

Описание шкалы SMART-COP представлено в приложении. В соответствии с данной шкалой ВП определяется как тяжелая при наличии пяти и более баллов, при этом 92% пациентов с суммой баллов ≥ 3 нуждаются в ИВЛ. Существует модифицированный вариант шкалы SMRT-CO, который не требует определения таких параметров, как уровень альбумина, PaO_2 и pH артериальной крови. Шкала SMART-COP при оценке потребности в направлении пациентов в ОРИТ не уступает критериям IDSA/ATS.

Другие шкалы, такие как SCAP, CORB или REA-ICU, используют в различных вариациях малые критерии ATS и/или дополнительные показатели, такие как низкий уровень pH артериальной крови, альбумина, тахикардию или гипонатриемия. Эти шкалы позволяют диагностировать ТВП с той же точностью, которой обладают критерии IDSA/ATS, но менее изучены и требуют дополнительной валидации.

Декомпенсация (или высокий риск декомпенсации) сопутствующей патологии

Существенный вклад в высокие показатели летальности при ВП вносит обострение или прогрессирование сопутствующих заболеваний. Несмотря на то что шкала PSI содержит указания на ряд заболеваний, в большинстве руководств сопутствующая патология не рассматривается в качестве прогностического фактора ТВП. Это приводит к большому разрыву между существующими шкалами и реальной клинической практикой.

Сопутствующие заболевания почек, печени, сердца, центральной нервной системы, злокачественные новообразования и сахарный диабет (СД) оказывают независимое отрицательное влияние на прогноз при ТВП. В основе этого лежит провокация ТВП острого системного воспаления и усиление процессов гиперкоагуляции.

Декомпенсация внелегочной хронической патологии наблюдается в 40% случаев пневмонии, требующей госпитализации, причем у половины больных признаки органной дисфункции отмечаются уже в первые сутки заболевания. Острые кардиальные нарушения чаще наблюдаются у больных, имеющих хроническую сердечно-сосудистую патологию (относительный риск 4,3), и риск их возникновения коррелирует с классом шкалы PSI (37–43% при классах IV–V). Максимальный риск сердечно-сосудистых событий наблюдается в первые 24 часа с момента госпитализации.

Таким образом, рутинный подход к больному ВП должен включать строгую оценку сопутствующих заболеваний, а выявление обострения (декомпенсации) должно рассматриваться в качестве маркера ТВП, требующего интенсивного мониторинга.

Отягощенный социальный статус

Несмотря на единодушные большинства экспертов в необходимости учета социальных факторов при выборе места лечения больного ВП, лишь единичные работы посвящены изучению этой сложной проблемы. Низкий социально-экономический статус повышает вероятность госпитализации при ВП более чем в 50 раз даже среди пациентов, формально относящихся к группе низкого риска летального исхода (<5%). Результаты ряда исследований, недавно проведенных в Европе, показали, что плохой прогноз ТВП у больных, проживающих в домах престарелых, обусловлен низкими показателями функционального статуса вследствие тяжелых, а иногда и сочетанных заболеваний. Поэтому неэффективность лечения чаще обусловлена очевидными или скрытыми ограничениями к проведению интенсивной терапии, чем присутствием полирезистентного или редкого возбудителя.

Для выделения этой важной группы больных необходимо использовать оценку функционального статуса, предпочтительно с помощью валидированных шкал, таких как оценка повседневной активности или оценка общего состояния по критериям Всемирной организации здравоохранения.

Этиология

Описано более ста микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ВП. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей тяжелой ВП относятся *Streptococcus pneumoniae*, энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae* и др.), *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

У некоторых категорий пациентов (недавний прием системных АМП, длительная терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы) в этиологии тяжелой ВП существенно возрастает актуальность *P. aeruginosa*.

Среди атипичных возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila*, менее актуальны *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*. Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути, в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена, что обусловлено прежде всего ограничениями традиционных культуральных методов исследования респираторных образцов. Вероятность инфицирования анаэробами может возрастать у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией,

обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода.

Частота встречаемости других бактериальных возбудителей (*Chlamydomphila psittaci*, *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis* и др.) обычно не превышает 2–3%, а поражения легких, вызванные эндемичными микроорганизмами (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и др.), в России встречаются чрезвычайно редко.

ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус (РС-вирус), метапневмовирус и бокавирус человека. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят самоограничивающийся характер. Однако у лиц пожилого и старческого возраста при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений. Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей ДН.

Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ДН) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер и возрастает в холодное время года.

При ВП может выявляться ко-инфекция двумя и более возбудителями. Она может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. Частота встречаемости ВП, вызванной ассоциацией возбудителей, варьирует от 3 до 40%. По данным ряда исследований, ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей тяжелой ВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска (табл. 2), а также методов исследования, использованных для микробиологической диагностики.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания/факторы риска, связанные с определенными возбудителями ВП

Заболевание/фактор риска	Вероятные возбудители
ХОБЛ/курение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> (тяжелая ХОБЛ)
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , энтеробактерии
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, энтеробактерии (чаще <i>K. pneumoniae</i>)
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Использование внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>S. pneumoniae</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее (≤ 2 недель) морское путешествие/ проживание в гостинице	<i>Legionella spp.</i>
Тесный контакт с птицами	<i>C. psittaci</i>
Тесный контакт с домашними животными (работа на ферме)	<i>C. burnetii</i>
Коклюшоподобный кашель > 2 недель	<i>B. pertussis</i>
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , энтеробактерии, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Вспышка заболевания в организованном коллективе	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , вирус гриппа

Частота выявления различных возбудителей ВП среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, по результатам исследований в странах Европы представлена в табл. 3.

Таблица 3. Частота выявления различных возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (по данным исследований в Европе)

Возбудитель	Частота выявления, %
<i>S. pneumoniae</i>	28
<i>Legionella spp.</i>	12
Enterobacteriaceae	9
<i>S. aureus</i>	9
<i>H. influenzae</i>	7
<i>C. burnetii</i>	7
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>C. pneumoniae</i>	4
Респираторные вирусы	3
<i>M. pneumoniae</i>	2
Не установлен	45

Российские данные по этиологии тяжелой ВП многочисленны. Однако в целом они подтверждают закономерности, выявленные в зарубежных исследованиях.

Для некоторых микроорганизмов (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*) нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты у пациентов без выраженного иммунодефицита с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей.

Необходимо отметить, что, несмотря на расширение возможностей микробиологической диагностики, примерно у половины пациентов с тяжелой ВП этиологический диагноз остается неустановленным.

Резистентность возбудителей к АМП

С точки зрения выбора режимов эмпирической антимикробной терапии (АМТ) при ТВП наибольшее клиническое значение представляет локальный мониторинг антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

S. pneumoniae. Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам АМП (в первую очередь пеницилинам) и рост устой-

чивости к макролидам. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения для лечения респираторных инфекций в XX – начале XXI вв.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенных у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентрового исследования ЦЕРБЕРУС, представлены в табл. 4.

С 2008 г. в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) США пересмотрены контрольные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина G для пневмококка, которые при парентеральном введении препарата в отношении неменингеальных изолятов составляют ≤ 2 (чувствительные), 4 (умеренно резистентные) и ≥ 8 (резистентные) мг/л соответственно. Изменение критериев чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину обусловлено результатами фармакодинамических и клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность препарата при внутривенном введении в дозе 12 млн. ЕД в сутки в отношении *S. pneumoniae* с МПК ≤ 2 мг/л, а также сохранение эффективности в отношении умеренно резистентных изолятов (МПК 4 мг/л) при использовании высоких доз (18–24 млн. ЕД в сутки).

Как показывают результаты многоцентрового исследования ЦЕРБЕРУС, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам в РФ остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов соответственно). Частота выявления резистентных к цефтриаксону *S. pneumoniae* составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных – 0,9%. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные (ПРП), сохраняли чувствительность к цефтаролину, который проявлял

наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя *in vitro*.

Резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину составила 8,4%. Большинство макролидорезистентных *S. pneumoniae* демонстрировали устойчивость к клиндамицину, что может свидетельствовать о преобладании в РФ MLSB-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S. pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные, и существенное повышение значений МПК.

Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* проявляли линезолид, респираторные фторхинолоны. Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение использования данной группы АМП в РФ в последние годы, остается высоким (33,1% нечувствительных изолятов).

H. influenzae. Наибольшее клиническое значение в мире имеет рост устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллинам, который чаще всего обусловлен продукцией бета-лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАС III, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями, невысокий (2,8% нечувствительных изолятов). Устойчивых штаммов к ингибиторозащищенным аминопенициллинам не выявлено (табл. 5).

Высокую активность в отношении *H. influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения. Не выявлено изолятов, устойчивых к фторхинолонам. Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* зарегистрирован к ко-тримоксазолу (32,8% нечувствительных изолятов).

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости респираторных возбудителей может отличаться

Таблица 4. Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ЦЕРБЕРУС, 2008–2012 гг., n=706)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Бензилпенициллин	98	1,7	0,3	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6	1,3	0,1	0,03	0,125
Цефтриаксон	97,3	0,9	1,8	0,015	0,25
Цефтаролин	100	0	0	0,008	0,03
Эритромицин	90,8	0,8	8,4	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2	0,1	6,7	0,03	0,06
Левифлоксацин	100	0	0	0,50	1,0
Тетрациклин	66,9	3,1	30	0,25	16,0
Линезолид	100	0	0	0,50	0,5

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.).

в отдельных регионах. Именно поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными резистентности микроорганизмов к АМП.

Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей. Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя (≤ 3 месяца) терапия бета-лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. Частота встречаемости ПРП увеличивается при недавнем использовании макролидов и ко-тримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S. pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в ближайшие три месяца, недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами. Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S. pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе.

Потенциальной проблемой, способной влиять на стратегию эмпирической АБТ тяжелой ВП, является распространение во внебольничных условиях метициллино-резистентных *S. aureus* (MRSA). Для некоторых стран актуальность представляют так называемые внебольничные MRSA (CA-MRSA), которые характеризуются высокой вирулентностью, обусловленной, в частности, продукцией лейкоцидина Пантона-Валентина. Инфицирование CA-MRSA нередко регистрируется у молодых, ранее здоровых лиц, характеризуется развитием тяжелой некротизирующей пневмонии, серьезных осложнений (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры, лейкопения и др.) и высокой летальностью.

CA-MRSA устойчивы к бета-лактамам АМП, но, как правило, сохраняют чувствительность к другим классам АМП (линкозамидам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу).

Актуальность проблемы CA-MRSA для России на данный момент неясна. Исследования молекулярной эпидемиологии *S. aureus* свидетельствуют о том, что для РФ характерно распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных нозокомиальных штаммов MRSA. Распространенность MRSA среди взрослых с тяжелой ВП в РФ, по-видимому, невелика, хотя этот вопрос требует дополнительного изучения. Факторами риска инфицирования MRSA являются колонизация или инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ, предшествующая АБТ.

Еще одна потенциальная угроза обусловлена возможным распространением во внебольничных условиях среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* изолятов, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что определяет их нечувствительность к цефалоспорином III–IV поколения, а также рост устойчивости энтеробактерий к ингибиторозащищенным аминопенициллам и фторхинолонам, которые являются препаратами первого ряда для эмпирической терапии ТВП. Такая тенденция в РФ прослеживается в отношении возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей, но пока не исследована у пациентов с ВП.

Диагностика

Клиническая диагностика

При подозрении на ТВП необходимо составить индивидуальный план обследования больного. Это обусловлено тем, что классические признаки пневмонии (острая лихорадка в начале заболевания, кашель

Таблица 5. Чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* к АМП в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2006–2009 гг., n=433)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амоксициллин	97,2	1,6	1,2	0,25	1,0
Амоксициллин/клавуланат	100	0	0	0,25	0,5
Цефтриаксон	100	0	0	0,03	0,03
Левифлоксацин	100	0	0	0,03	0,03
Моксифлоксацин	100	0	0	0,015	0,03
Азитромицин	100	0	0	0,5	1,0
Кларитромицин	99,5	0,5	0	4,0	8,0
Тетрациклин	96,2	0,5	3,3	0,25	0,5
Ко-тримоксазол	67,2	8,7	24,1	0,125	16,0

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.).

с мокротой, характерные изменения при перкуссии и аускультации, лейкоцитоз и др.) у многих пациентов могут отсутствовать. Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз, необходимо в кратчайшие сроки с момента подозрения на ТВП предпринять усилия, направленные на подтверждение/исключение диагноза.

Диагностика ТВП включает:

- сбор эпидемиологического анамнеза;
- идентификацию пневмонии;
- выявление сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН);
- выявление острой ДН;
- оценку сопутствующей патологии (исключение обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний).

ТВП манифестирует респираторными симптомами, включающими лихорадку, острый кашель (с мокротой или без нее), одышку и боль в грудной клетке. Важные симптомы, указывающие на необходимость срочного оказания интенсивной терапии, могут быть обусловлены системными проявлениями сепсиса, ДН либо признаками обострения/декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний.

Необходимо иметь в виду, что как минимум 30% больных ТВП до поступления в стационар начинают прием АМП. Это приводит к изменению классической картины заболевания и возможному появлению симптомов, связанных с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР).

Большинство исследований указывает на то, что отсутствие «находок» при аускультации (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитации) существенно снижает вероятность пневмонии как основного диагноза. В то же время на основании результатов исследований, включавших анализ большой базы данных пациентов с ТВП, можно сделать заключение об отсутствии симптомов и их комбинаций, а также анамнестических сведений, позволяющих как безошибочно установить диагноз ВП, так и, наоборот, исключить его. Однако указанные ограничения не исключают ценности тщательно собранного анамнеза, жалоб и полноценного осмотра больного. Помимо помощи в установлении диагноза это может быть полезным с точки зрения уточнения этиологии ТВП.

Выявление сепсиса и полиорганной недостаточности

Сепсис – патологический процесс, осложняющий течение пневмонии, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последующим развитием воспаления и органно-системных повреждений на удалении от первичного очага.

Определение синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и классификация сепсиса, предложенная в 1992 г. Международной согласительной конференцией ACCP/SCCM, представлены в табл. 6.

Необходимо отметить, что сепсис, тяжелый сепсис и септический шок не являются отдельными патологи-

Таблица 6. Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
ССВО – системная реакция организма на воздействие сильных различных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется наличием двух и более признаков: температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ЧСС $\geq 90/\text{мин.}$ ЧДД $\geq 20/\text{мин.}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 < 32 \text{ мм рт.ст.}$) лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или $> 10\%$ незрелых форм
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух и более признаков ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся, несмотря на адекватную инфузию, артериальная гипотония, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

ческими состояниями, а представляют стадии развития одного процесса. Летальность при сепсисе составляет 10–36%, тяжелом сепсисе – 18–52%, септическом шоке – 46–82%.

Бактериемия – один из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Диссеминация микроорганизма может отсутствовать или быть кратковременной. Однако этот кратковременный контакт способен запустить выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага инфекции.

Для оценки сепсис-ассоциированной органной недостаточности целесообразно использовать шкалу SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) (приложение). Шкала SOFA позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системной дисфункции. На ее отсутствие указывает нулевое значение по шкале SOFA.

Выявление острой ДН

ДН – состояние человека, при котором в условиях покоя при дыхании воздухом парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) менее 60 мм рт.ст. или парциальное напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) выше 45 мм рт.ст. При ТВП развивается гипоксемическая (паренхиматозная) ДН.

ДН может появиться в течение нескольких часов, и за это время не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны системы дыхания, кровообращения, кислотно-основного состояния крови.

- Острая ДН характеризуется глубокой гипоксемией, трудно корригируемой кислородотерапией, респираторным алкалозом. Признаками гипоксемической острой ДН являются диспноэ, тахипноэ, рентгенологические признаки массивной альвеолярной инфильтрации, крепитация. Гиперкапния появляется при дальнейшем прогрессировании патологического процесса, например, при утомлении дыхательных мышц или развитии массивного плеврита.
- Клинические признаки прогрессирующей ДН:
- нарушение дыхания (одышка, постепенное уменьшение объема дыхания);
- нарастающая неврологическая симптоматика (безразличие, агрессивность, возбуждение, заторможенность, кома);
- сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, стойкое повышение АД при гиперкапнии, декомпенсация сердечной деятельности).

Рентгенологическая диагностика

Лучевое исследование больных с известной или предполагаемой ВП направлено на выявление признаков воспалительного процесса в легких и его возможных осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Большое значение также имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с ТВП клинические проявления.

Лучевое исследование больных ТВП должно начинаться с обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. В практической работе полноформатная пленочная рентгенография часто заменяется крупнокадровой или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных проекциях. У большинства пациентов флюорография позволяет подтвердить или исключить наличие воспалительного процесса в легочной ткани, особенно при распространении его на один или несколько бронхолегочных сегментов. При сомнительных результатах флюорографии целесообразно выполнение полноформатной рентгенографии. Рентгеноскопия в настоящее время не является обязательной, и ее применение ограничено клиническими ситуациями, когда необходимо дифференцировать изменения в легочной ткани и скопления жидкости в плевральной полости. Однако в настоящее время эта задача чаще решается с помощью трансторакального ультразвукового исследования (УЗИ) плевры и плевральной полости.

У 2–5% больных ВП рентгенологическая картина нетипична или клинические проявления, сходные с пневмонией, обусловлены другим патологическим процессом. В этих случаях рентгенографическое исследование может быть дополнено рядом специальных методик, среди которых наибольшее клиническое значение имеет компьютерная томография (КТ). Показания к КТ легких в случае предполагаемой ТВП:

- у пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках отсутствуют;
- нетипичные для ВП изменения на рентгенограммах – любые сомнения в правильности такой трактовки являются веским аргументом в пользу проведения КТ;
- рецидивирующая пневмония или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает один месяц. В обоих случаях причиной повторного возникновения или длительного сохранения изменений в легочной ткани может являться стеноз крупного бронха, обусловленный в том числе злокачественным новообразованием.

УЗИ больных ТВП применяется для оценки состояния плевры и плевральной полости при развитии парапневмонических экссудативных плевритов. Другие методы лучевого исследования, в частности радионуклидное исследование, магнитно-резонансная томография, ангиография, не имеют практического значения в диагностике пневмонии.

Основной рентгенологический признак ВП – локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в респираторных отделах. Изменения обычно носят односторонний характер, распространяются на один или два бронхолегочных сегмента. Рентгенологи-

ческая и КТ картина ВП определяется типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса. Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) в случае пневмонии наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздуходержащих альвеол, альвеолярных мешков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. В результате часть легочной ткани становится безвоздушной. Отличительной особенностью является средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, тканевая плотность при КТ, а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом воздушной бронхографии). Такой тип изменений определяется как плевропневмония. Плевропневмония чаще встречается при инфицировании бактериальными возбудителями, особенно пневмококком. Интерстициальный тип инфильтрации (матовое стекло) наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом «матового стекла» определяется при высокоразрешающей КТ легких – видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации. Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Как правило, они не имеют отчетливой физикальной симптоматики и могут быть не видны при обычном рентгенологическом исследовании. Для выявления применяется КТ-исследование. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях. Очаговый тип инфильтрации отличается неоднородной структурой, состоящей из многочисленных полиморфных, центрилобулярных очагов с нечеткими контурами, часто сливающихся друг с другом. В основе данного типа инфильтрации лежит переход воспалительного процесса из мелких внутридольковых бронхов в окружающую их легочную ткань. Такие изменения определяются как бронхопневмония. Двусторонние диффузные изменения могут возникать при небактериальной инфекции нижних дыхательных путей.

Обратное развитие воспалительного процесса связано со снижением интенсивности тени инфильтрации вплоть до ее полного исчезновения. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 недели. Контрольное рентгенологическое и КТ-исследование в эти сроки позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в легких в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка при отсутствии клинических симптомов заболевания. Длительность сохранения остаточных изменений не влияет на продолжительность АБТ. Больным с медленно разрешающейся (затяжной) пневмонией, при сохранении инфильтративных изменений более одного месяца, показано полноценное бронхологическое обследование, включающее КТ и фибробронхоскопию. Локальный постпневмонический

пневмосклероз обычно является случайной находкой при рентгенологическом исследовании. Диагноз устанавливается методом исключения других заболеваний при наличии пневмонии в анамнезе. Наиболее точная характеристика изменений возможна по данным КТ.

Этиологическая диагностика

Несмотря на то что большинству пациентов с ТВП АБТ назначается эмпирически, очень важно предпринять все усилия, направленные на выявление и идентификацию возбудителей и при возможности определение их чувствительности к АМП. Этиотропная терапия имеет ряд преимуществ как для пациента (улучшение исхода лечения, уменьшение риска НЛР), так и для ЛПУ в целом (снижение селекции антибиотикорезистентности, сокращение затрат).

Всем пациентам с тяжелой ВП рекомендуется культуральное исследование крови, бактериоскопия и бактериологическое исследование респираторного образца (мокрота, трахеальный аспират, образцы, получаемые при бронхоскопии) и экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

По показаниям может проводиться бактериологическое исследование других клинических образцов (например, плевральной жидкости) и могут использоваться другие методы исследования – иммуносерологические, полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленные на выявление и идентификацию респираторных вирусов, атипичных и редко встречающихся типичных бактериальных возбудителей.

Культуральные методы исследования. Культуральное исследование крови проводится до начала АБТ. Для этого надо получить два образца венозной крови из разных периферических вен.

Для культурального исследования крови предпочтительно использовать коммерческие флаконы с питательными средами. При получении образцов необходимо особое внимание обращать на предупреждение их контаминации микроорганизмами, находящимися на коже пациента и перчатках медицинского персонала, с целью снижения риска ложноположительных результатов.

У всех пациентов с продуктивным кашлем, не нуждающихся в ИВЛ, в самые ранние сроки с момента госпитализации (желательно до начала АБТ) целесообразно получение образца свободно отделяемой мокроты для культурального исследования. При непродуктивном кашле у пациентов с тяжелой ВП может быть предпринята попытка получения индуцированной мокроты. Однако ее целесообразность в каждом конкретном случае должна определяться индивидуально.

В случае интубации и начала ИВЛ для культурального исследования вместо мокроты должен быть получен трахеальный аспират. Первый этап исследования мокроты предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований.

Диагностический критерий качественной мокро-

ты – наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре как минимум 20 полей зрения (под увеличением $\times 100$). При несоответствии критериям качественной мокроты дальнейшее культуральное исследование образца нецелесообразно, поскольку изучаемый материал может быть значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

Выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *S. pneumoniae*, слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл – *H. influenzae* и т.п.) может служить ориентиром для выбора эмпирической АБТ.

Культуральное исследование, предполагающее посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические среды и их последующую идентификацию с помощью различных методов (биохимические тесты, время-пролетная масс-спектрометрия), остается основным методом диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактериями, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

При подозрении на ВП, вызванную *S. aureus*, особое значение приобретают не только выделение и идентификация возбудителя, но и определение его чувствительности к оксациллину. Интерпретация результатов бактериоскопии и культурального исследования мокроты должна проводиться с учетом клинических данных, поскольку этот образец может быть контаминирован микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей.

При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя $>1,0$ см) рекомендуется получение образца для бактериологического исследования.

Фибробронхоскопия с целью получения инвазивных респираторных образцов (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), биоптаты, полученные путем защищенной браш-биопсии) не является рутинным методом этиологической диагностики при ТВП и оправдана у пациентов с подозрением на туберкулез при наличии факторов риска инфицирования редкими и/или трудно выявляемыми другими методами возбудителями (например, *Pneumocystis jirovecii*, грибы), невозможности получения качественных неинвазивных респираторных образцов, неэффективности эмпирической АБТ. Культуральное исследование респираторных образцов с целью выявления *Legionella spp.*, несмотря на 100%-ную специфичность метода, в рутинной практике не рекомендуется, поскольку является дорогостоящим и трудоемким методом. Чувствительность метода существенно варьирует в зависимости от исследуемого материала (низкая при исследовании мокроты) и квалификации персонала.

Некультуральные методы исследования. Для экспресс-диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*,

наибольшее распространение в РФ получил иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче. Данный экспресс-тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50–80%) и достаточно высокую специфичность ($>90\%$) при ВП у взрослых по сравнению с культуральными методами. Он рекомендован всем пациентам с ТВП, особенно при невозможности получения качественного респираторного образца и обследовании пациентов, получавших системную АБТ.

Для некультуральной диагностики ВП, вызванной *L. pneumophila* серогруппы I, разработаны иммунохроматографический тест и тест на основе иммуноферментного анализа (ИФА). Чувствительность иммунохроматографического теста для выявления *L. pneumophila* у пациентов с ВП составляет 70–95% (выше при тяжелом течении заболевания), специфичность достигает 95%.

Использование теста на легионеллезную антигенурию рекомендуется всем пациентам с тяжелой ВП. Отрицательный тест не исключает окончательно диагноза легионеллезной пневмонии, поскольку не валидирован для выявления *L. pneumophila* иных серогрупп и легионелл других видов. Однако, по данным эпидемиологических исследований, на долю *L. pneumophila* серогруппы I приходится не менее 80% случаев внебольничного легионеллеза. Пневмококковый и легионеллезный иммунохроматографические экспресс-тесты остаются положительными в течение нескольких недель после перенесенного эпизода ВП, поэтому имеют диагностическую ценность только при наличии клинических проявлений заболевания.

ПЦР не входит в стандарт диагностики легионеллезной ВП, но может быть рекомендована для исследования инвазивных респираторных образцов у больных с иммунодефицитом при подозрении на инфицирование другими видами *Legionella spp.* (не *L. pneumophila*) либо *L. pneumophila*, не относящимися к серогруппе I.

Для диагностики ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, применяется ПЦР и ее модификации, в частности ПЦР в реальном времени (ПЦР-РТ) и серологические методы исследования. Для выявления *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* методом ПЦР предпочтительно исследовать клинический материал из нижних дыхательных путей (мокрота, БАЛ, аспират из трахеи).

Рутинное использование методов этиологической диагностики атипичных бактериальных возбудителей при тяжелой ВП, за исключением экспресс-теста на легионеллезную антигенурию, не рекомендуется.

С точки зрения выбора режима АМП наибольшее клиническое значение при тяжелой ВП имеет ранняя диагностика вирусов гриппа, основным методом идентификации которых в настоящее время являются ПЦР и ее модификации. Существующие тест-системы позволяют выявлять вирусы гриппа А и В, определять субтип вирусов гриппа А, например пандемического варианта

A/H1N1pdm2009 и высокопатогенного вируса гриппа птиц A/H5N.

Обследование на грипп должно проводиться всем пациентам с тяжелой ВП во время эпидемии гриппа в регионе либо при наличии клинических или эпидемиологических данных, свидетельствующих о возможном инфицировании.

В качестве клинического материала при подозрении на грипп предпочтительно использовать мокроту или инвазивные респираторные образцы (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения – мазки из носоглотки и задней стенки глотки. Наибольшей чувствительности удастся добиться при комбинации мазков из обоих локусов. В последние годы появились экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на ИФА или иммунохроматографическом методе. Их основными преимуществами являются возможность выполнения у постели больного и быстрота получения результата. Однако тесты характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности ПЦР.

Выбор режимов эмпирической АБТ

При ТВП назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на четыре часа и более существенно ухудшает прогноз. В случае развития септического шока это время целесообразно сократить до одного часа. Стартовая АБТ тяжелой ВП предполагает внутривенное введение АМП, обеспечивающее наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа.

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных типичных бактериальных возбудителей (в первую очередь *S. pneumoniae*) и *L. pneumophila* (табл. 7). Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

Указанные режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного бета-лактама может определяться рядом

дополнительных факторов – сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью. В регионах с более высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП предпочтение следует отдавать цефтаролину. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, лиц, проживающих в домах престарелых, определенными преимуществами может обладать эртапенем. При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

Таблица 7. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП

1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> и аспирации
Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + макролид в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в ¹ или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + Аминогликозид II–III поколения в/в + макролид в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + Аминогликозид II–III поколения в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться оселтамивир ² внутрь или занамибир ингаляционно

¹ Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг два раза в сутки.

² У пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру.

Альтернативным режимом эмпирической АБТ тяжелой ВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами с комбинированной терапией (бета-лактамы + макролид, бета-лактамы + фторхинолон) у пациентов с тяжелой ВП. Однако подобные исследования немногочисленны, большинство из них носило нерандомизированный характер либо не включало наиболее тяжелых пациентов. Именно поэтому более надежной, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, септический шок), остается комбинированная АБТ.

У лиц с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются бета-

лактамы АБП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе. Бета-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторными фторхинолонами.

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные бета-лактамы, карбапенемы либо комбинация цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом.

Рутинное назначение препаратов, активных в отношении MRSA (ванкомицин, линезолид) в режимах эмпирической АБТ ТВП, не рекомендуется ввиду ожидаемой низкой распространенности возбудителя в РФ.

Таблица 8. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

Возбудитель	Рекомендуемые АМП
Пенициллиночувствительные штаммы <i>S. pneumoniae</i>	Бензилпенициллин Ампициллин Моксифлоксацин, левофлоксацин (при непереносимости пенициллинов)
Пенициллинорезистентные штаммы <i>S. pneumoniae</i>	Цефтаролин Цефтриаксон, цефотаксим, цефепим Моксифлоксацин Ванкомицин (при непереносимости бета-лактамов) Линезолид (при непереносимости бета-лактамов)
Ампициллиночувствительные штаммы <i>H. influenzae</i>	Ампициллин Моксифлоксацин, левофлоксацин (при непереносимости пенициллинов)
Ампициллинорезистентные штаммы <i>H. influenzae</i>	Ингибиторозащищенный аминопенициллин Цефтриаксон, цефотаксим, цефепим Левофлоксацин, моксифлоксацин
Метициллиночувствительные штаммы <i>S. aureus</i>	Оксациллин Ингибиторозащищенный аминопенициллин Моксифлоксацин, левофлоксацин (при непереносимости бета-лактамов)
Метициллинорезистентные штаммы <i>S. aureus</i>	Ванкомицин Линезолид
<i>Legionella spp.</i>	Фторхинолон (предпочтительнее левофлоксацин) Макролид (предпочтительнее азитромицин) + рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС–)	Цефтриаксон, цефотаксим Цефепим Цефтаролин Ингибиторозащищенный аминопенициллин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+)	Пиперациллин/тазобактам Карбапенем
<i>P. aeruginosa</i>	Антисинегнойный бета-лактам (меропенем, имипенем/циластатин, цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам) + аминогликозид II–III поколения или ципрофлоксацин
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин Левофлоксацин Моксифлоксацин

В дополнение к АМП у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, целесообразно эмпирическое назначение ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию следует отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР). Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя ТВП представлены в табл. 8. Несмотря на эмпирический выбор АМП для стартовой терапии, у пациентов с тяжелой ВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии ВП с последующей деэскалацией АМТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя. Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В такой ситуации необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований. При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АМП в рамках ступенчатой терапии.

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АМП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АМП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

Для ступенчатой терапии можно использовать следующие АМП: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, линезолид, клиндамицин. Некоторые АБП, не имеющие лекарственной формы для перорального применения,

можно заменить близкими по антимикробному спектру препаратами (например, цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин/клавуланат).

Переход с парентерального на пероральный АМП должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП.

При принятии решения о переводе на пероральный прием АМП целесообразно использовать следующие критерии:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр ($<37,5^{\circ}\text{C}$) при двух измерениях с интервалом 8 часов;
- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения АМП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

Продолжительность АБТ

Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до сих пор не определена. Мета-анализ исследований по оценке исходов лечения у пациентов с ВП относительно коротким (<7 дней) и более длительным (>7 дней) курсом АБТ не выявил различий между группами. Однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ.

Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости ответа на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей. По мнению экспертов, при тяжелой ВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella spp.*, неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.). Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней. При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела $<37,2^{\circ}\text{C}$;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности ($\text{ЧДД} < 20$ в минуту);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, «юных» форм $< 6\%$;

- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки (при выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отмены АБП, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению АБТ у пациентов с положительной клинической динамикой. Тем не менее в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями.

Неантимикробная терапия

Необходимость поиска новых подходов к лечению ТВП обусловлена высокой летальностью в данной группе пациентов, несмотря на адекватную АБТ, которая ассоциируется прежде всего с наличием в исходном состоянии септического шока (СШ) и ПОН. Обоснованность применения определенных лекарственных средств (ЛС) в качестве адъювантной терапии определяется пониманием механизмов реализации системного воспаления у пациентов с ТВП, осложненной сепсисом. У пациентов с клиническими проявлениями системной воспалительной реакции (СВР) в острую фазу болезни в системном кровотоке регистрируется повышение уровня провоспалительных медиаторов, в первую очередь фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8. Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР сопровождается дальнейшим повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Увеличение уровня ключевых противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 не компенсирует воспалительный натиск и не способно адекватно поддержать баланс в системе «воспаление – противовоспаление». Нарастание медиаторного воспалительного ответа совпадает с повышением тяжести органной дисфункции и увеличением риска неблагоприятного прогноза. Наряду с гистогормонами значимая роль в поддержании СВР и формировании синдрома ПОН принадлежит молекулам, образующимся в результате тканевого повреждения, таким как HMGB1 (high mobility group box protein), HSP (heat shock protein). Среди ЛС, относящихся к адъювантной терапии ТВП, наибольший интерес в настоящее время представляют системные ГКС, внутривенные иммуноглобулины (Ig), некоторые иммуностимуляторы. Среди перспективных ЛС можно рассматривать группу статинов и препараты селена.

Глюкокортикостероиды

Целесообразность назначения ГКС рассматривается прежде всего при ТВП, осложненной СШ. При прогрессирующем системном воспалении, возникшем в результате инфекции и сопровождающемся развитием органных нарушений, ГКС способствуют ограничению его деструктивного влияния за счет геномных и негеномных эффектов. С негеномным действием ГКС связано уменьшение агрегации тромбоцитов и уровня молекул эндотелиальной адгезии в крови. Геномное действие в зависимости от конечного эффекта подразделяют на репрессивное и активирующее. Репрессивное заключается в торможении синтеза и секреции провоспалительных медиаторов, активирующее – в увеличении субпопуляции моноцитов с противовоспалительными свойствами, которые быстро проникают в ткани, охваченные воспалением.

Среди ГКС в терапии СШ предпочтение отдается гидрокортизону. Выбор данного ЛС обусловлен тем, что наряду с общими эффектами гидрокортизон является синтетическим аналогом кортизола, которому принадлежит ключевая роль в поддержании естественной адаптивной реакции на стресс, регуляции сосудистого тонуса и поддержании целостности эндотелия. Оптимизация гемодинамики под влиянием низких доз гидрокортизона связана с задержкой натрия и воды, восстановлением чувствительности альфа-адренорецепторов к катехоламинам. На фоне применения гидрокортизона наступает репрессия генов, кодирующих синтез ионизированной NO-синтазы (iNOS), и снижение содержания монооксида азота. В наибольшей степени позитивный гемодинамический эффект гидрокортизона наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью.

В выполненных к настоящему времени мета-анализах применение гидрокортизона у пациентов с СШ сопровождалось более быстрым и устойчивым регрессом индекса тяжести органной дисфункции, статистически значимым увеличением доли больных, вышедших из состояния шока, сокращением длительности вазопрессорной поддержки и ИВЛ, уменьшением сроков пребывания в ОРИТ. При этом не выявлено увеличения риска таких клинически значимых НЛР ГКС, как суперинфекции, желудочно-кишечные кровотечения и полинейропатия. Отсутствие однозначного позитивного влияния гидрокортизона в низких дозах на выживаемость обуславливает существование разных точек зрения в отношении конкретных показаний для его назначения при СШ.

В последнее десятилетие усилились дискуссии о целесообразности добавления низких доз ГКС к терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у больных без СШ. Этому способствовало, с одной стороны, появление новых сведений о роли ГКС. В частности, активация ГКС-рецепторов на

альвеолитах, макрофагах и ряде циркулирующих клеток стала рассматриваться в качестве важнейшего шага для восстановления локального гомеостаза при остром повреждении легких. С другой стороны, интерес к ГКС возрос в связи с эпидемическими вспышками новых вирусных инфекций (тяжелый острый респираторный синдром, птичий и свиной грипп), при которых острое повреждение легких становится ведущим патологическим синдромом.

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показано, что пролонгированное введение метилпреднизолона в низких дозах (1 мг/кг/сут.) наряду со снижением уровня ряда провоспалительных цитокинов в крови и/или БАЛ приводило к более быстрому приросту коэффициента оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ. При этом пациенты на фоне введения ГКС имели сравнимую с пациентами контрольной группы частоту таких НЛР, как суперинфекции и кровотечения.

В то же время необходимо учитывать, что пациенты с инфекционной природой ОРДС включались в данные исследования субпопуляционно, и только около половины из них были лица с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределенностью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования.

Продолжается изучение возможностей использования ГКС у пациентов с ТВП без проявлений СШ, однако их клинические преимущества остаются противоречивыми.

В качестве показаний к применению ГКС при ТВП рекомендуется использовать следующие:

- длительность СШ менее суток;
- рефрактерный СШ или необходимость использования норадrenalина в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин.

Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сут. Наиболее обоснован инфузионный путь введения препарата со скоростью 10 мг/ч. после нагрузочной дозы 100 мг. Через двое суток необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП. Длительность их назначения не должна превышать семи дней.

Аргументов для рутинного использования ГКС у пациентов с ОРДС без СШ, а также их назначения другим категориям больных ТВП пока недостаточно.

Заместительная терапия иммуноглобулинами

Использование Ig при терапии сепсиса основано на следующих эффектах, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях:

- нейтрализация бактериальных токсинов и

ряда других компонентов клеточной стенки;

- повышение клиренса липополисахарида;
- опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антигенпрезентации;
- снижение бактериальной колонизации;
- ограничение митогенной способности бактерий;
- ослабление воспалительного ответа за счет снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

Широкие перспективы при лечении сепсиса связаны с использованием поликлональных Ig, которые в ходе мета-анализа РКИ продемонстрировали снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM. Однако, несмотря на положительные результаты РКИ, однозначно рекомендовать применение внутривенных Ig пациентам с ТВП, осложненной сепсисом, преждевременно.

Иммуностимуляция

В настоящее время благодаря внедрению современных технологий интенсивной терапии большинство пациентов с тяжелыми инфекциями, в том числе осложненными СШ, переживает первую фазу системного воспаления – неконтролируемое гипервоспаление. Однако у некоторых из них через несколько дней или недель может сформироваться состояние, характеризующееся пониженной реактивностью в отношении любого повреждающего фактора.

Для сепсис-индуцированной иммуносупрессии характерны снижение фагоцитарной активности моноцитов, их антигенпрезентирующей способности, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и увеличение секреции противовоспалительных медиаторов и негативных костимулирующих молекул. Среди последних особое значение имеет моноциттарно-макрофагальный протеин PD-1 (programmed death 1), который индуцирует апоптоз, повышает секрецию ИЛ-10, блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Помимо дисфункции лимфоцитов у данной категории больных наблюдается обусловленное апоптозом снижение количества как Т, так и В-клеток. Установленные изменения при СШ послужили основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований ЛС, способных восстанавливать активность лейкоцитов, в том числе гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ).

Интерес к ГКСФ связан с его способностью усиливать фагоцитоз, образование и созревание

нейтрофилов. Эффекты ГМКСФ заключаются в индукции пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, повышении экспрессии HLA-DR рецепторов на моноцитах, увеличении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию эндотоксином.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ изучалась в ряде РКИ при сепсисе с различной локализацией первичного очага. Следует отметить, что мета-анализ РКИ не выявил повышения выживаемости при добавлении к терапии ГКСФ и ГМКСФ. Однако в группе активной терапии по сравнению с плацебо отмечалось более быстрое разрешение проявлений СВР. Эффективность ГКСФ и ГМКСФ исследовали отдельно при ТВП с развитием сепсиса и СШ. Позитивные результаты, состоящие в повышении выживаемости, получены только в одном исследовании, включавшем 18 пациентов с ТВП, осложнившейся вследствие формирования сепсиса и СШ. При этом пациенты контрольной группы оказались тяжелее по шкале APACHE II – 31 против 25 баллов и имели более высокое исходное содержание в крови ИЛ-6.

Результаты исследований свидетельствуют, что ориентация на критерии сепсиса/тяжелого сепсиса/СШ при определении показаний к назначению ГКСФ и ГМКСФ недостаточна, поскольку в исследование попадают пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в том числе без иммуносупрессии.

Для успешного выбора кандидатов с целью проведения иммуностимуляции необходимо понимать фенотип воспалительного ответа. Рутинное использование ГКСФ и ГМКСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.

Статины

Статины – основная группа гиполипидемических ЛС, что обусловлено их способностью обратимо ингибировать редуктазу ГМГ-КоА – ключевой фермент биосинтеза холестерина у человека. В последнее время появились исследования, подтверждающие наличие у статинов дополнительного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, связанного с блокадой синтеза мевалоната. Мевалонат является прекурсором популяции изопреноидов, влияющих на распределение клеточных мембранных протеинов с сигнальными свойствами, в том числе контролирующих реакцию воспаления. Статины снижают провоспалительный потенциал лейкоцитов, ограничивая либерацию цитокинов, хемокинов и других реактантов острой фазы воспаления. Преимущества включения данной группы ЛС в комплексную терапию ВП изучались в семи исследованиях, при этом в пяти из них показано снижение летальности в группе статинов. Однако доказательств, позво-

ляющих рекомендовать рутинное использование статинов при инфекциях, включая ТВП, пока недостаточно, поскольку большинство исследований по дизайну были наблюдательными, носили ретроспективный характер, при оценке эффективности в них использовались различные конечные точки и длительность приема препаратов. Кроме того, ТВП не является официально зарегистрированным показанием к применению данной группы ЛС.

Селен

Течение тяжелых инфекций сопровождается развитием оксидативного взрыва, связанного с активацией гранулоцитов и эндотелия. Активные формы кислорода обладают плейотропным действием, включая пролиферацию, поддержание сосудистого тонуса и привлечение в очаг повреждения клеток, участвующих в воспалительной реакции.

Основной негативный момент для макроорганизма при возникновении дисбаланса в системе свободного радикального окисления заключается в возможности клеточной деструкции через активацию процессов перекисидации липидов, протеолиза, повреждения ДНК. Одним из наиболее уязвимых мест являются митохондрии, где под действием свободных радикалов нарушается целостность мембран и эффективность работы цитохромного комплекса. Активация каспаз впоследствии приводит к индукции апоптоза.

Важную роль в механизмах реализации антиоксидантной защиты играют селенопротеины. В настоящее время их насчитывается около 30. Селенопротеины не только присутствуют в плазме крови, но и локализованы на поверхности клеточных мембран, цитозоле, митохондриях и ядре. За счет селеноэнзимов нейтрализуется до 92% перекиси водорода, которая образуется прежде всего в органах с крайне высоким содержанием свободных радикалов. Их эффективность выше, чем таковая железо- и серосодержащих энзимов. Контроль уровня пероксида в клетке приводит к снижению метаболизма арахидоновой кислоты, торможению активности ядерного фактора NF-κB и ограничению апоптоза.

Показано, что снижение содержания в плазме крови селена ассоциируется с тяжестью течения сепсиса и его исходом. Изложенные обстоятельства послужили основанием для использования селена в терапии жизнеугрожающих инфекций, в частности, у пациентов с ТВП. Опубликованный в 2013 г. мета-анализ девяти РКИ у пациентов с сепсисом выявил снижение риска летального исхода в группе парентерального введения селена по сравнению с группой пациентов без лечения. Это, безусловно, открывает определенные перспективы использования препарата в качестве адъювантной терапии у пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.

Респираторная поддержка

Острая ДН развивается у 58–87% больных с ТВП, потребность в проведении ИВЛ у данной категории пациентов достигает 66%. Острая ДН является основной причиной летальности больных пневмонией. По данным проспективных исследований, госпитальная летальность у пациентов с ТВП, нуждающихся в проведении ИВЛ, составляет 46%.

Главной задачей лечения острой ДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, поскольку выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами. Назначение кислорода – одно из основных направлений терапии острой ДН при пневмонии. Показаниями к O_2 -терапии является $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. или $Sp(a)O_2 < 88\%$ (при дыхании воздухом). Оптимально поддержание $Sp(a)O_2$ в пределах 88–95% или PaO_2 в пределах 55–80 мм рт.ст. При умеренной гипоксемии (SpO_2 80–88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненного сознания и быстрой обратной динамики инфекционного процесса возможна коррекция гипоксемии ингаляциями кислорода с помощью простой носовой маски (FiO_2 45–50%) или маски с расходным мешком (FiO_2 75–90%). Если не достигаются целевые параметры оксигенации, следует рассмотреть вопрос о вентиляции легких.

Если достижение целевых значений параметров оксигенации сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, то следует также рассмотреть вопрос об инициации респираторной поддержки. То есть кислородотерапия не должна использоваться вместо респираторной поддержки, если налицо показания к ее применению. Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП представлены в табл. 9.

Таблица 9. Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне тяжелой ВП

Абсолютные
Остановка дыхания
Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение
Нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 70 мм рт.ст., ЧСС < 50/мин.)
Относительные
ЧДД > 35/мин.
$PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст.
Повышение $PaCO_2 > 20\%$ от исходного уровня
Препараты селена для внутривенного введения в РФ в настоящее время не зарегистрированы
Изменение ментального статуса

Подходы к ИВЛ при тяжелой ВП без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при ОРДС – используется тактика протективной вентиляции легких (с использованием малых VT и подхода «открытого легкого»), что позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Альтернативой традиционной респираторной поддержке является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), то есть вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), с помощью масок. Показания к НВЛ при тяжелой ВП представлены в табл. 10. В отличие от традиционной респираторной поддержки НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивает эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой ДН.

Таблица 10. Показания к неинвазивной вентиляции легких при тяжелой ВП

Выраженная одышка в покое, ЧДД > 30/мин.
$PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.
$PaCO_2 > 50$ мм рт.ст. или $pH < 7,3$

Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ при тяжелой ВП необходим строгий отбор больных. Главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при тяжелой ВП особенно обоснованно у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН. Предикторы неуспеха НВЛ при тяжелой ВП:

- $PaO_2/FiO_2 < 127$ мм рт.ст. при поступлении;
- $PaO_2/FiO_2 < 149$ мм рт.ст. после одного часа НВЛ.

НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной инвазивной респираторной поддержки. Крайне тяжелые случаи острой ДН при тяжелой ВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Пациенты с ТВП, не отвечающие на лечение

У большинства больных ВП к 3–5-му дню с момента начала потенциально эффективной фармакотерапии и респираторной поддержки отмечается регресс клинических симптомов и признаков пневмонии, уменьшение проявлений органной дисфункции. Однако часть пациентов с ВП (до 40% госпитализированных в ОРИТ) не отвечает на лечение, что может проявляться прогрессированием острой ДН и необходимостью проведения ИВЛ, развитием СШ, усугублением проявлений ПОН. Ухудшение в сроки, превышающие 72

часа, обычно связано с развитием осложнений ТВП (парапневмонический плеврит, эмпиема плевры), декомпенсацией сопутствующих заболеваний или нозокомиальной суперинфекцией. Такие пациенты требуют тщательного мониторинга, поскольку летальность в группе, не ответивших на лечение, существенно возрастает.

При неэффективности стартовой терапии необходимо провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования с целью уточнения степени выраженности органной дисфункции, выявления осложнений ТВП/ декомпенсации сопутствующих заболеваний, пересмотреть режим АБТ с учетом полученных результатов микробиологических исследований, оценить необходимость интенсификации респираторной поддержки и показания к адъювантной фармако-терапии.

У ряда пациентов может отмечаться более медленное разрешение клинических симптомов ВП с отсроченным достижением показателей клинической стабильности. Это может сопровождаться отсутствием рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких или их прогрессированием (медленно разрешающаяся или неразрешающаяся пневмония).

К факторам риска неадекватного (позднего) ответа на лечение относятся пожилой возраст (>65 лет), наличие хронических сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, СД и др.), мультилобарной инфильтрации, полостей деструкции, экссудативного плеврита или эмпиемы плевры, лейкопении, бактериемии, выявление высоковирулентных возбудителей (*L. pneumophila*, энтеробактерии), особенно при наличии факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, внелегочные очаги инфекции, нерациональная эмпирическая АБТ.

У пациентов с медленно разрешающейся/ неразрешающейся ВП помимо поиска потенциальных причин неэффективности лечения особое значение имеет дифференциальная диагностика с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, которые могут протекать под маской ТВП. К ним в первую очередь относится туберкулез легких, злокачественные новообразования, тромбоэмболия легочных артерий и др.

Профилактика

Наиболее эффективными средствами профилактики ТВП в настоящее время являются пневмококковая и гриппозная вакцины.

С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе

пневмококковой ВП с бактериемией, у взрослых в РФ используется 23-валентная неконъюгированная вакцина, содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae*. Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется лицам с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций. К ним относятся:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной (ХОБЛ, эмфизема, бронхиальная астма), сердечно-сосудистой систем, СД, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантатами, ликвореей, функциональной или органической аспленией (серповидно-клеточная анемия, спленэктомия);
- пациенты с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная терапия и др.);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа.

Если вакцинация пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, то в возрасте 65 лет (не менее чем через пять лет с момента введения первой дозы вакцины) пациентам с факторами риска инвазивных пневмококковых инфекций рекомендуется ревакцинация. Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и ее осложнений, в том числе ВП, рекомендуется при наличии высокого риска осложнений гриппа. К группам риска относятся:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, СД, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями;
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- женщины во 2-м или 3-м триместрах беременности (в период сезонного подъема заболеваемости).

Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно. Оптимальное время для ее проведения – октябрь – первая половина ноября.

Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты НЛР или снижения иммунного ответа. ■

Шкалы и алгоритмы оценки прогноза при ВП, определения критериев госпитализации в ОРИТ и выявления органной дисфункции

I. Шкала PORT (PSI). Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза



Таблица 1. Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза

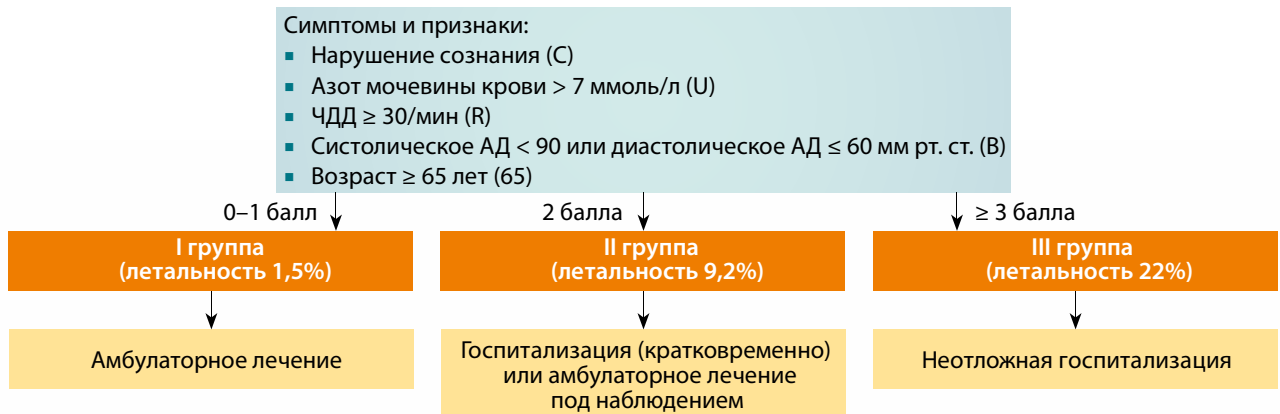
Параметр	Баллы
Демографические характеристики	
Мужчина	возраст (лет)
Женщина	возраст (лет) – 10
Пребывание в доме престарелых/учреждении длительного ухода	+10
Сопутствующие заболевания	
Злокачественное новообразование	+30
Серьезные хронические заболевания печени	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярные заболевания	+10
Серьезные хронические заболевания почек	+10
Физикальные признаки	
Нарушение сознания	+20
Частота дыхания ≥ 30 /мин.	+20
Систолическое давление < 90 мм рт.ст.	+20
Температура $< 35^\circ\text{C}$ или $\geq 40^\circ\text{C}$	+15
Пульс > 125 /мин.	+10
Лабораторные и рентгенологические данные	
pH артериальной крови $< 7,35$	+30
Мочевина сыворотки крови $> 10,7$ ммоль/л	+20
Натрий сыворотки крови < 130 ммоль/л	+20
Глюкоза сыворотки крови > 14 ммоль/л	+10
Гематокрит $< 30\%$	+10
$\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. или $\text{SaO}_2 < 90\%$	+10
Плевральный выпот	+10

Таблица 2. Классы риска и клинический профиль больных ВП

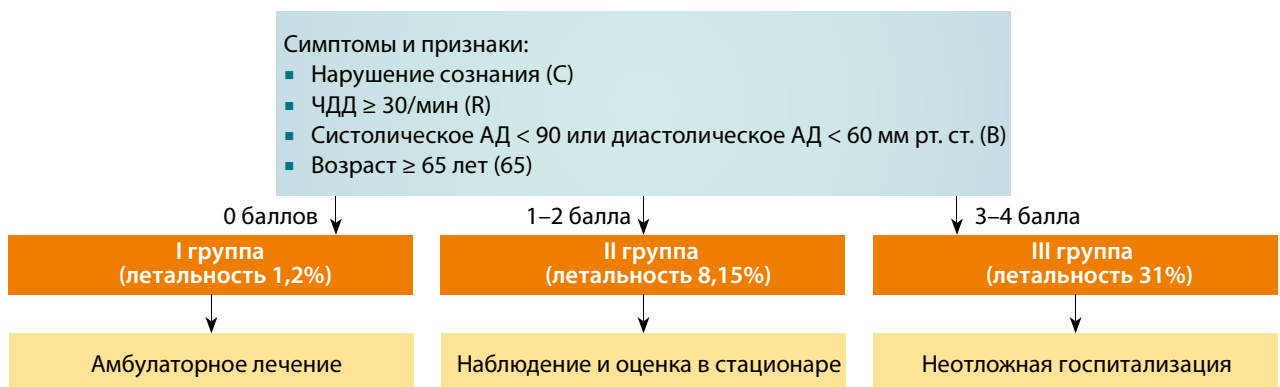
Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	–	<70	71–90	91–130	>130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

II. Шкала CURB/CRB-65

I. Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65



II. Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП по шкале CRB-65



III. Шкала SMART-COP/SMRT-CO [3]

I. Оцениваемые параметры в шкале SMART-COP/SMRT-CO

	Значение показателя	Баллы
S	Систолическое АД <90 мм рт.ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови <3,5 г/дл*	1
R	ЧДД >25/мин. в возрасте <50 лет и >30/мин. в возрасте >50 лет	1
T	ЧСС >125/мин.	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO2* <70 мм рт.ст. или SpO2 <94% или PaO2/FiO2 <333 в возрасте ≤50 лет PaO2* <60 мм рт.ст. или SpO2 <90% или PaO2/FiO2 <250 в возрасте >50 лет	2
P	pH* артериальной крови <7,35	2
Общее количество баллов		

* Не оцениваются в шкале SMRT-CO.

II. Интерпретация SMART-COP

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0–2	Низкий риск
3–4	Средний риск (1 из 8)
5–6	Высокий риск (1 из 3)
>7	Очень высокий риск (2 из 3)

III. Интерпретация SMRT-CO

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0	Очень низкий риск
1	Низкий риск (1 из 20)
2	Средний риск (1 из 10)
3	Высокий риск (1 из 6)
>4	Высокий риск (1 из 3)

IV. Шкала обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом (SOFA)

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	>400	≤400	≤300	≤200 с респираторной поддержкой	≤100 с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	<20	20–32	33–101	102–204	>204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АД среднее <70 мм рт. ст.	Допамин ≤5 или любая доза добутамина*	Допамин >5, или адреналин ≤0,1, или норадреналин ≤0,1*	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
Центральная нервная система	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	<6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	<110	110–170	171–299	300–440 или <500 мл мочи/сут.	>440 или <200 мл мочи/сут.

* Введение препаратов не менее одного часа в дозировке мкг/кг/мин.; оценку по шкале комы Глазго см. выше.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 40/2014, стр. 4–26.

Резистентность к антимикробным препаратам (АМП) как реальная угроза национальной безопасности



Козлов Р.С.
НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск

Об антимикробных препаратах в последние годы пишут и говорят очень много и в профессиональной медицинской среде, и в средствах массовой информации, включая телевидение, радио и различные печатные издания. К сожалению, качество подобных публикаций, мягко говоря, оставляет желать лучшего. Только один пример подобных дезинформирующих изданий – книга «Антибиотики–убийцы», выпущенная в 2007 г. Несмотря на то что автором или авторами (которые, кстати, не указаны) сообщается, что «...в этой книге содержится вся информация о том, как применять антибиотики эффективно и максимально безопасно для здоровья..», в реальности это издание содержит крайне недостоверную информацию. И, самое главное, потенциальным пациентам представлены «инструкции» по самостоятельному использованию (или неиспользованию!) антимикробных препаратов, в том числе и при угрожающих жизни инфекциях, без консультации врача! Принимая во внимание тот факт, что, несмотря на официальные запреты, для населения Российской Федерации не является проблемой приобрести практически любые антимикробные препараты в аптечной сети, можно только представить к каким последствиям может привести практическое использование подобных рекомендаций! Именно поэтому с нашей точки зрения любые подходы к решению проблемы нерационального применения антимикробных препаратов невозможно осуществить без самого главного – образовательных мероприятий в этой области!

Проблема резистентности (устойчивости) микроорганизмов к антимикробным препаратам была, есть и будет оставаться одной из самых актуальных и недооцененных, в том числе и с точки зрения общественного резонанса. Значимость данной проблемы определяется тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Прежде всего, появление и широкое распространение устойчивых микроорганизмов, например, в стационарах приводит к увеличению сроков госпитализации, экономическим потерям и повышению летальности (например, при инфекциях, вызванных метициллинорезистентными *Staphylococcus aureus* (MRSA) или энтеробактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)). Социальная значимость антимикробной резистентности определяется, в том числе и распространением резистентных штаммов во внебольничной среде, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности терапии «банальных» инфекций и необходимости применения более дорогостоящих препаратов. И, о чем часто забывают, антимикробные препараты – один из важнейших элементов национальной безопасности страны. По

мнению многих влиятельных международных экспертов, резистентность бактерий, вирусов и грибов – это глобальная пандемия, которая угрожает каждому жителю планеты. В России в настоящее время проблема антимикробной резистентности, по крайней мере, в стационарах приняла угрожающие масштабы.

Понимание этой проблемы нашло отражение и на государственном уровне. Так, при правительствах США, Франции, Великобритании, Бельгии, Канады созданы специальные комитеты, занимающиеся консультированием законодателей по проблемам и различным аспектам применения антибиотиков. В России этой проблемой целенаправленно занимается НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе которого функционирует Научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности (ЦМАР), организованный в 2000 г. Многоцентровые исследования резистентности основных бактериальных и грибковых возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций во всех федеральных округах

России и созданная на их основе коллекция микроорганизмов (более 70 тыс. штаммов), позволяет выявлять основные проблемы резистентности, прогнозировать ее динамику в России и оценивать возможные перспективы использования известных и новых препаратов, регистрация которых только планируется.

В настоящее время в России зарегистрировано более 200 антимикробных препаратов, однако следует помнить, что они являются уникальными лекарственными средствами, активность которых неизбежно снижается вследствие развития к ним резистентности. Так если проследить историю лечения гонореи, то сначала эту болезнь успешно лечили пенициллином, спустя некоторое время ципрофлоксацином, а на сегодняшний день фактически единственными реально работающими препаратами являются цефалоспорины III поколения. Наблюдается неблагоприятная тенденция к концентрации резистентных штаммов в организованных коллективах, например, в детских домах и детских садах. Полученные нами данные говорят о том, что если в целом по стране резистентность пневмококков к пенициллину составляет около 10%, то в детских домах она достигает 80–90%. А в детских садах она в 3–4 раза больше, чем в общей популяции. Чрезвычайно высокий (90% и выше) уровень резистентности к ампициллину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу отмечается также у сальмонелл и шигелл. В то же время следует отметить, что в отличие от стран Западной Европы, США, Юго-Восточной Азии, в России сохраняется благоприятная ситуация с чувствительностью к антибиотикам некоторых возбудителей внебольничных инфекций, например, пневмококков, гемофильной палочки, бета-гемолитических стрептококков группы А к β -лактамам, макролидам и респираторным фторхинолонам.

Совершенно особая проблема – устойчивость основных возбудителей нозокомиальных (госпитальных) инфекций. Так, например, более 60% энтеробактерий в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вырабатывают БЛРС и, как следствие, устойчивы ко всем цефалоспоридам, сохраняя чувствительность только к карбапенемам и, в некоторых случаях к цефоперазону/сульбактаму; а в некоторых стационарах до 20% синегнойных палочек вообще устойчивы ко всем имеющимся в арсенале практического врача антимикробным препаратам! Кроме того, распространенность MRSA, которые сохраняют чувствительность только к линезолиду и ванкомицину в ОРИТ составляет, в среднем по России 49,9%!

Считается, что одной из основных причин высокого уровня резистентности является высокое потребление антимикробных препаратов. Однако объективные данные показывают, что уровень потребления антибиотиков в России в разы ниже, чем в других европейских странах, а уровень антибиотикорезистентности выше, чем, например, в скандинавских странах или Нидерландах. Этот парадокс, впервые отмеченный членом-корреспондентом РАМН Л.С. Страчунским, связан с неоправданно широким использованием препаратов, которые являются движущей силой развития лекарственной устойчивости. Например, хлорамфеникол (левомицетин) в ряде европейских стран вообще не применяется, а у нас его потребление является одним из самых высоких в мире. Очень широко в России применяют аминогликозиды (гентамицин), в том числе в

амбулаторных условиях. С другой стороны, современные препараты с доказанной высокой эффективностью (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем, ванкомицин, линезолид), учитывая проблемы резистентности в наших стационарах, используются неоправданно редко.

Другая причина роста резистентности – недостаточный уровень микробиологической диагностики, которой уделяется, к сожалению, очень мало внимания со стороны организаторов здравоохранения во многих регионах. Следствием этого является назначение антимикробных препаратов без учета данных микробиологического мониторинга. Со сравнительно низким уровнем микробиологической диагностики связано и недостаточно эффективное использование инфекционного контроля в стационарах. Особой проблемой является недостаточная регистрация (вплоть до отсутствия таковой) нозокомиальных (внутрибольничных госпитальных) инфекций. Так, официальные цифры регистрации нозокомиальных инфекций в России в 2004 г. составили лишь 30 000 случаев, хотя их реальное число, по данным ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, составляет около 2–2,5 млн.!

Важную роль играет и качество антибиотиков – проблема, которую ВОЗ также считает одной из основных проблем здравоохранения. Российская ситуация с качеством антибиотиков также является непростой. Так, например, в России на сегодняшний день зарегистрировано, например, более 30 генериков амоксициллина и ципрофлоксацина! Естественно, гарантировать качество этих препаратов и проводить их постоянный анализ представляется чрезвычайно сложным, даже для мощной контрольно-разрешительной системы.

Нельзя не отметить и проблему, которая, к сожалению, ставит Россию в один ряд с развивающимися странами. У нас не представляется проблемой приобрести антимикробные препараты без рецептов, причем, несмотря на существующие официальные запреты Минздрава России. Как следствие, более 95% нашего населения, не имеющих медицинского образования, хранит их в домашних аптечках, причем, их число, по данным исследований НИИАХ, колеблется от 1 до 11!

Резистентность к антимикробным препаратам, как уже отмечалось, является необратимым явлением. Поэтому ВОЗ для обозначения основной стратегии борьбы с этой проблемой употребляет термин «сдерживание». Любая страна, включая Россию, при разработке мероприятий по реализации этой стратегии, должна учитывать определенные национальные особенности.

С нашей точки зрения, первоочередной задачей является безотлагательный запрет безрецептурного отпуска антимикробных препаратов, который, без сомнения, должен сопровождаться адекватной разъяснительной кампанией, в том числе и в общенациональных средствах массовой информации. Этим также должны заниматься и наши эксперты в области антимикробных препаратов, и влиятельные общественные организации. Примером может служить раздел «Информация для пациента» информационного портала www.antibiotic.ru (<http://www.antibiotic.ru/patient.php>).

Следующим шагом должно стать кардинальное переосмысление отношения к службе клинической микробиологии. Кроме того, существенные различия в структуре и фенотипах резистентности к антимикробным препаратам

на отдельных территориях требуют создания системы постоянного мониторинга, основой которой должны стать региональные клинические микробиологические лаборатории.

Необходимо отметить и важнейшие достижения на пути к повышению качества микробиологических исследований в России. Так, в 2004 г. были приняты методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам – важнейший документ, гармонизированный с международными требованиями. Следует подчеркнуть, что он был выпущен впервые с 1983 (!) года, хотя подобные документы в США, например, обновляются ежегодно. В 2006 г. были выпущены методические указания по правилам взятия, транспортировки и хранения клинического материала. Мы уверены в том, что их скорейшее внедрение в практику приведет к качественным изменениям в работе современных микробиологических лабораторий.

Хочу процитировать мнение Л.С. Страчунского, и подписаться под каждым словом этого уникального ученого. Необходимо постепенно переходить от простой регистрации лекарственной устойчивости и вычислению ее частоты на локальном уровне к знанию и пониманию ее механизмов, которые неразрывно связаны с практикой назначения антибиотиков. При этом практические врачи также должны ориентироваться в этих вопросах. В то же время сейчас смена антибактериальной терапии проводится, как правило, эмпирически, без возможного учета влияния одних антибиотиков на развитие резистентности к другим. С другой стороны, врачи должны помнить о том, что антибиотик – не «страховой полис» от всех ошибок в диагностике и лечении. Нельзя компенсировать или «прикрыть» антибиотиками ни слабую хирургическую технику, ни несоблюдение санэпидрежима и гигиенических норм, ни отсутствие хороших перевязочных и шовных материалов. Студентов медицинских институтов надо в первую очередь учить тому, как можно обойтись без антибиотиков, потому что их селективное давление способствует отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов. Первый вопрос, который должен задавать себе врач – действительно ли имеется инфекция, или лихорадка вызвана другими, в том числе неинфекционными, причинами и можно ли обойтись без антибиотика.

По мнению многих людей, самым легким методом борьбы с резистентностью является поиск и разработка новых препаратов. Однако необходимо подчеркнуть, что на самом деле – это путь трудный, дорогой и длительный. За 30 лет, начиная с 1970-х гг., были открыты только несколько новых классов антибиотиков, но за это же время резистентность некоторых возбудителей к отдельным антибиотикам полностью исключила возможность их применения в настоящее время. Более того, сегодня подавляющее большинство крупных фармацевтических компаний прекратили разработку новых классов антимикробных препаратов, поскольку они не приносят многомиллиардных продаж, как психотропные препараты или препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которые больные принимают на протяжении долгого времени. В связи с этим важно пытаться также

сохранить те препараты, которые есть в распоряжении врачей и пока действуют. Более того, следует помнить и о собственных разработках, которые могут оказаться перспективными. Так, например, необходимо, учитывая распространение полирезистентной синегнойной палочки, возродить производство полимиксинов. Также следует сделать акцент на разработке новых методов доставки антибиотиков, а также производстве качественных, доказавших свою терапевтическую эквивалентность оригинальным препаратам, генериков. В то же время, необходимо стимулировать фармацевтические компании заниматься разработкой новых антимикробных препаратов, предоставляя им:

- Налоговые льготы при разработке новых АМП
- Удлинение сроков патентной защиты на инновационные АМП
- Облегчение при регистрации инновационных АМП.
- Стимулирование исследований в области создания АМП и антимикробной резистентности путем:
 - целевого финансирования инновационных проектов;
 - создание сети опорных региональных лабораторий, целенаправленно занимающихся проблемой устойчивости к АМП;
 - создания федеральной целевой программы «Антимикробная резистентность».

Что касается организационно-управленческих решений, то следует обратить внимание на:

- государственную программу поддержки создания производства и контроля качества АМП;
- введение должности главного внештатного специалиста по бактериологии;
- усиление юридической и административной ответственности за безрецептурную продажу антимикробных препаратов;
- необходимость экспертной оценки протоколов и стандартов антимикробной терапии;
- усиление юридической ответственности за производство и распространение субстандартных и фальсифицированных препаратов.

В целом, понимание глобальной значимости проблемы устойчивости к антимикробным препаратам нашло свое отражение и в Итоговой декларации саммита стран «Большой восьмерки» в Санкт-Петербурге». Пункт 35 декларации от 16 июля 2006 г. гласит: «Мы призываем обратить большее внимание на возрастающую проблему устойчивости возбудителей инфекционных болезней к антимикробным лекарственным средствам, которая уже привела, и будет приводить в будущем к тому, что все большее количество инфекционных болезней не будут поддаваться лечению имеющимися лекарствами. Мы призываем к мобилизации усилий по решению этой проблемы, носящей глобальный характер».

В заключение хотелось бы надеяться, что тот факт, что впервые на высшем уровне, эти слова были произнесены именно в России, станут залогом того, что наша страна будет примером эффективного взаимодействия фундаментальной и клинической науки, бизнеса и государства в решении этой проблемы в ближайшем будущем. Мы в этом уверены! ■

VIII Международный конгресс – 2015

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



28-29 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»

30 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор



Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:
тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818
E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля



Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В.
Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Заболевания, связанные с инфекционным поражением дыхательных путей, – наиболее частая причина обращений к семейному врачу. Максимальный рост заболеваемости отмечается осенью и зимой. Большинство пациентов на приеме у врача в этот период – это больные с острыми респираторными заболеваниями.

Группа острых респираторных заболеваний имеет различную этиологию и в большинстве случаев сходные клинические признаки. Одной из основных жалоб пациентов является кашель, представляющий собой первую по частоте причину обращения к врачу во многих странах мира. Он может возникать как на начальной стадии, так и в разгар заболевания, быть сухим или влажным, ухудшать качество жизни больного, а в ряде случаев – обуславливать развитие угрожающих жизни осложнений и существенно влиять на течение основного заболевания. Сам по себе кашель является защитной реакцией организма, направленной на освобождение дыхательных путей от инородных тел или секрета, когда активность мерцательного эпителия снижена.

Механизм формирования кашля достаточно сложный: это рефлекс, возникающий при раздражении рецепторов или определенных отделов рефлекторной дуги и представляющий собой резкий выдох.

Одними из первых активируются чувствительные нервные окончания, которые расположены в ротовой полости, затем рецепторы придаточных пазух носа, гортани, голосовых связок, глотки, наружного слухового прохода,

евстахиевой трубы, трахеи и ее бифуркации, плевры, перикарда, диафрагмы, дистальной части пищевода и желудка. В легочной ткани кашлевые рецепторы отсутствуют, что объясняет отсутствие кашля в определенные периоды течения некоторых разновидностей пневмонии.

Дуга кашлевого рефлекса состоит из пяти компонентов:

- кашлевых рецепторов;
- афферентных нервов;
- кашлевого центра;
- эфферентных нервов;
- дыхательных мышц.

Кашлевой центр располагается в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами возвратного гортанного, диафрагмального и спинномозговых нервов, идущих к мышцам-эффекторам: мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса.

Кашлевые рецепторы дыхательных путей представлены двумя типами нервных окончаний: ирритантные рецепторы и С-волокна. Ирритантные рецепторы расположены в дыхательных путях проксимально и возбуждаются под действием экзогенных раздражителей (механических, химических, термических), а так называемые С-волокна расположены

дистально, в толще гладких мышц бронхиальной стенки, и активируются под влиянием эндогенных раздражителей (медиаторов воспаления – простагландинов, брадикининов, субстанции Р и др.). По афферентным путям блуждающего нерва раздражение передается в кашлевой центр, располагающийся в продолговатом мозге вблизи дыхательного центра, а оттуда по эфферентным двигательным путям поступает к дыхательным мышцам грудной клетки, брюшного пресса, диафрагме и мышцам гортани.

Можно выделить следующие причины, вызывающие кашель:

- раздражение рецепторного аппарата слизистой респираторного тракта;
- обструкция дыхательных путей различного генеза;
- сдавление дыхательных путей извне;
- раздражение рецепторов реберной и париетальной плевры;
- раздражение рецепторного аппарата медиастинального комплекса.

В большинстве случаев наличие кашля указывает на поражение дыхательных путей. Вместе с тем, данный рефлекс является симптомом многих болезней, многие из

которых не связаны с поражением органов дыхания. Следовательно, для эффективного лечения кашля необходимо установить причину его появления (рис. 1).

Кашель может быть разной интенсивности, продолжительности, а также различаться по наличию и характеру мокроты. Таким образом, существует несколько классификаций кашля (рис. 2-5).

Среди инфекций нижних дыхательных путей кашель может быть первым признаком гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальной (РС) инфекции.

При гриппе на ранних стадиях имеет место сухой кашель, затем он становится влажным (при развитии осложнений возможно появление гнойной мокроты), сопровождается болью за грудиной. При парагриппе данный симптом регистрируется с первых дней. Для этого заболевания характерен лающий, мучительный кашель. Низкий, грудной, влажный кашель сопровождается РС-инфекцией. Во всех перечисленных случаях заболеваний кашель возникает на фоне выраженной интоксикации организма (высокой температуры, головной боли, разбитости). Кашель на фоне трахеита звонкий, сопровождается болезненностью за грудиной, появляется либо спонтанно, либо при вдыхании холодного воздуха или дыма; при этом может повышаться температура и ухудшаться общее состояние больного.

Острый кашель является одним из первых признаков острого бронхита. Он влажный с водянистой, а затем со слизистой мокротой, звонкий, глубокий. Чаще всего температура

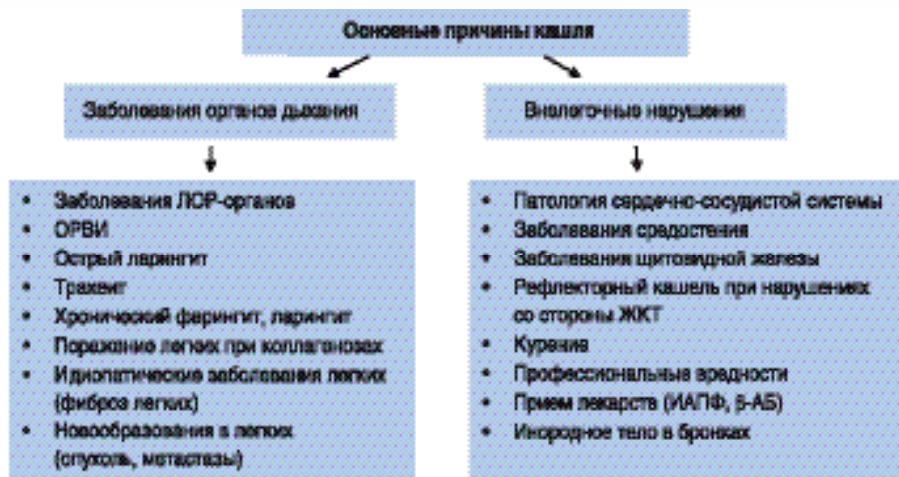


Рисунок 1. Легочные и не связанные с патологией дыхательной системы причины кашля



Рисунок 2. Классификация кашля, основанная на характере последнего



Рисунок 3. Классификация кашля с позиции интенсивности симптома

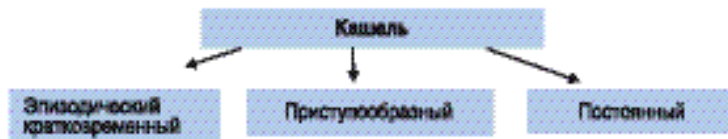


Рисунок 4. Классификация кашля, базирующаяся на его продолжительности

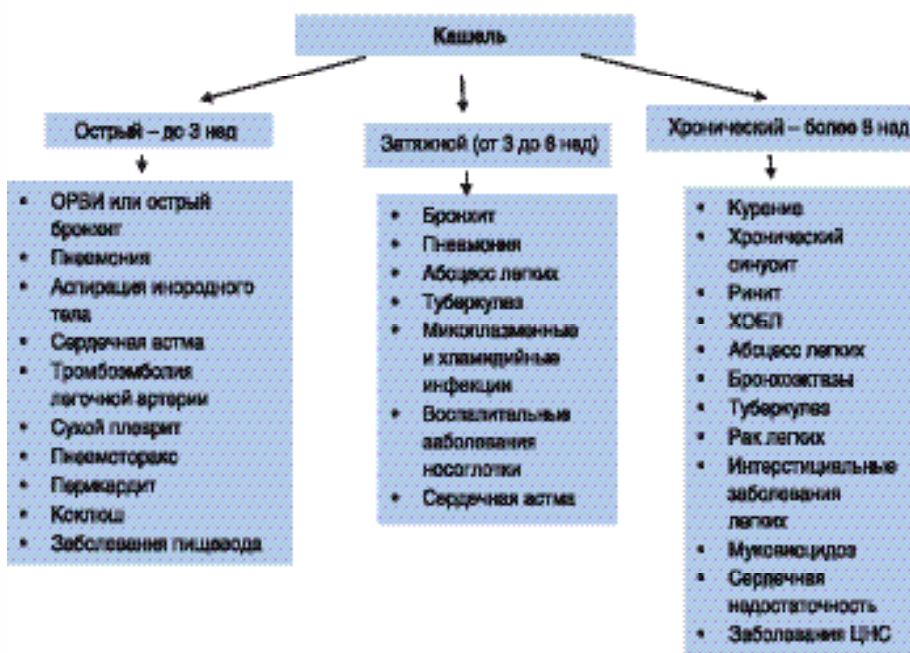


Рисунок 5. Классификация кашля с учетом его длительности

тела повышается незначительно, возможно умеренное затруднение дыхания, астения.

Хронический кашель сопровождается хронические бронхиты. Он приглушенный, обостряется в условиях низких температур и в помещениях с загрязненным воздухом, чаще возникает в утренние часы. При длительном течении болезни кашель приобретает продуктивный характер (сопровождается выделением гнойной мокроты). Кашель может быть единственным симптомом заболевания; изредка фиксируется незначительное повышение температуры.

При пневмонии влажный глухой кашель может возникать с первых дней болезни. Выраженность интоксикации зависит от объема поражения легочной ткани, тяжести течения как основного, так и сопутствующего заболевания.

Бронхиальная астма сопровождается приступами удушья. Характерно сезонное обострение кашля или таковое при контакте с аллергеном. Во время приступа выделяется небольшое количество вязкой, стекловидной мокроты. Кашель и приступы удушья могут быть единственными симптомами заболевания.

При наличии у пациента различных аллергических заболеваний – атопического дерматита, пищевой аллергии и т.д. – при появлении кашля, даже без типичных приступов удушья, можно заподозрить кашлевой вариант бронхиальной астмы. Кашель при этом сухой, малопродуктивный, частый, интенсивный, нарушает качество жизни больного, провоцируется холодным воздухом, резкими запахами, гипервентиляцией. Для диагностики кашлевого варианта бронхиальной астмы необходимо провести провокационный тест с метахолином или гистамином.

Синдром постназального затекания (СПНЗ) также является достаточно частой причиной возникновения кашля. При СПНЗ он

сухой, возникает преимущественно ночью и утром, усиливается ночью, а также в положении лежа на спине, характеризуется наличием секрета в глотке. Чаще всего приводят к СПНЗ хронический ринит, полипоз носа или хронический синусит. При хроническом синусите и хроническом рините преобладает ночной кашель, в случае хронического фарингита он развивается на фоне постоянного першения и покалывания в горле.

Семейному доктору необходимо внимательно обследовать пациентов с жалобами на кашель с появлением следов крови в мокроте. В первую очередь необходимо исключить туберкулез легких. При данном заболевании в начале болезни отмечается навязчивое покашливание, далее сухой или влажный мучительный кашель, который усиливается в ночное время; отмечается потеря массы тела, длительное повышение температуры тела (37,5-38°C), ночной озноб и повышенное потоотделение.

Продолжительный хронический кашель также может быть единственным симптомом рака легкого; в ряде случаев он сочетается с потерей массы тела и болью в груди, умеренно повышенной в течение длительного периода температурой тела. Кашель при раке легкого сухой, но в дальнейшем приобретает продуктивный характер (с гнойной мокротой).

Кровянистая мокрота цвета малинового желе – один из признаков рака бронхов.

При обследовании детей следует помнить, что кашель может быть проявлением аскаридоза: в период легочной миграции глистов аскарид может возникнуть сухой кашель, который исчезает через несколько недель; кроме того, могут повыситься температура, появиться аллергические высыпания на коже. Схожая симптоматика аскаридоза отмечается у взрослых.

Первое место в структуре внелегочных причин кашля занимает сердечная недостаточность. Ка-

шель чаще всего появляется вместе с одышкой при физических нагрузках, сухой, мучительный. Может возникать ночью, напоминая кашель при бронхиальной астме, но при СН он проходит или значительно уменьшается при принятии вертикального положения тела. Как правило, в анамнезе присутствуют указания на заболевания сердечно-сосудистой системы, жалобы на сильную одышку, периферические отеки, нарушение работы сердца.

Прием некоторых лекарств, в частности неселективных β-адреноблокаторов (β-АБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), также может привести к появлению кашля, поэтому в каждом случае обращения больного с кашлем необходимо не только уточнение данных относительно сопутствующей патологии, но и сбор информации о проводимой терапии.

Сухой кашель малой интенсивности, сопровождающийся диспептическими явлениями, усиливающийся после еды, часто проявляющийся при переходе с горизонтального положения в вертикальное, характерен для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3].

Психогенный кашель – сухой, с металлическим оттенком, возникающий только днем, в стрессовых ситуациях, отсутствует во время еды. Психогенный кашель отличается высокой частотой (до 4-8 раз в минуту). Таким образом, постановка правильного диагноза у пациента с кашлем является залогом успешного лечения. Сегодня для характеристики кашля используют ряд оценочных шкал [5].

Наибольшее распространение получила шкала оценки дневного и ночного кашля, где каждому баллу соответствует описание рефлекса по силе и частоте:

0 баллов – отсутствие кашля в дневное и ночное время;

1 балл – единичные кашлевые толчки, в том числе ночью;

2 балла – редкий кашель в те-

Таблица. Роль цитокинов при ОРИ

Цитокины	Функция при ОРИ
INF γ , TNF, IL1 β , IL4	Усиление экспрессии молекулы адгезии ICAM-1
TNF, IL1 β , IL6	Повышение секреции муцина
TNF	Стимуляция активности NO-синтазы Индукция лихорадки
IL6	Индукция Th2-ответа Индукция лихорадки

чение дня и ночной кашель, но не чаще чем 2 раза за ночь;

3 балла – частый кашель, не влияющий на дневную активность, но приводящий к прерыванию сна (чаще 2 раз за ночь);

4 балла – частый кашель, снижающий дневную активность, частое прерывание сна из-за ночного кашля;

5 баллов – тяжелый кашель, препятствующий реализации обычной повседневной активности и обуславливающий выраженные нарушения сна.

Помимо балльной оценки кашля существует визуально-аналоговая шкала, схожая со шкалой Борга (от 0 до 10). Пациент самостоятельно отмечает степень выраженности кашля.

Большой интерес представляют опросники качества жизни у больных хроническим кашлем: опросник качества жизни, связанного с наличием кашля; опросник кашля Leicester; опросник влияния хронического кашля.

Кроме того существует так называемый острый опросник, состоящий из 15 вопросов.

1. Какие факторы провоцируют приступ кашля?
2. Что облегчает приступ кашля – прием пищи, питья (какого), постельное тепло, смех, разговор?
3. Есть ли улучшение/ухудшение от движения? Или приступ возникает в покое, в положении лежа?
4. Наблюдается ли улучшение в прохладном помещении или если обмахиваться чем-то?
5. Какой характер кашля? На что похожи звуки кашля?

6. Регистрируется ли выделение мокроты? Какой вид, цвет, консистенцию, вкус она имеет?

7. Какой цвет лица во время кашля?

8. Есть ли спазмы во время кашля, рвотные позывы?

9. Какая поза наиболее приемлема во время приступа кашля? Есть ли боли в грудной клетке, необходимость придерживать ее руками?

10. Когда чаще возникает кашель – ночью или днем?

11. Возникновение кашля в большинстве случаев фиксируется при переходе из теплого помещения в условия низких температур или наоборот?

12. Присутствуют ли изменения пищевых предпочтений?

13. Как меняется поведение больного при возникновении приступа?

14. Насколько изменилось психическое состояние пациента во время болезни?

15. Опишите симптомы, которые появляются во время приступов кашля [5].

Данные опросники существенно облегчают диагностику кашля и выбор терапии. Для постановки окончательного диагноза необходимо дополнительно использовать современные лабораторные и инструментальные методы.

Кашель представляется варибельным симптомом, возникает как при заболеваниях органов дыхания, так и на фоне патологии других органов и систем. Для адекватного выбора терапии необходимо определить истинную причину

кашля и уточнить характеристики (сухой, влажный).

Согласно современным классификациям противокашлевые препараты подразделяются на три группы:

- центрального действия;
- периферического действия;
- обладающие как центральным, так и периферическим механизмами противокашлевого влияния.

Также существует и классификация наркотических и ненаркотических средств от кашля.

Наркотические препараты (морфин, кодеин и их производные, другие опиаты), угнетая дыхательный центр, уменьшают дыхательный объем, что может ухудшить состояние больных, особенно в случаях наличия эмфиземы легких или при бронхиальной астме. Неблагоприятным фактором является развитие зависимости на фоне приема этих лекарственных средств. Следовательно, наркотические противокашлевые препараты применяются, когда другие оказались недостаточно эффективны. Ненаркотические противокашлевые лекарственные средства не влияют на дыхательный центр, не вызывают зависимости, могут использоваться у детей.

В механизме развития кашля, как уже говорилось выше, принимают участие два вида рецепторов: ирритантные рецепторы и С-волокна. Именно влияние на ирритантные рецепторы, которые активируются медиаторами воспаления, являются основным патогенетическим звеном развития кашля при инфекциях нижних дыхательных путей.

Среди ключевых медиаторов воспаления принято выделять фактор активации тромбоцитов, гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены) и цитокины. Роль большинства цитокинов при острых респираторных инфекциях (ОРИ) на сегодня хорошо изучена (табл.).

Под действием провоспалительных факторов возникает гиперсекреция слизи, нарушается

мукоцилиарный клиренс, что приводит к развитию бронхиальной обструкции и бронхоспазму.

Учитывая влияние провоспалительных факторов в развитии кашля, применение противовоспалительных лекарственных средств представляется некоторым исследователям оправданным. К данной группе относятся кортикостероиды (КС) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Следует отметить, что ни один из данных препаратов не имеет достаточного эффекта в лечении кашля в силу отсутствия влияния на эндогенные факторы, вызывающие раздражение слизистой оболочки бронхов. Так, НПВП, блокируя циклооксигеназный путь, уменьшают синтез простагландинов, что, в свою очередь, увеличивает синтез лейкотриенов. Кортикостероиды вызывают серьезные побочные действия, при этом не блокируя в полной мере механизмы развития кашля. В силу указанных причин широкое их применение в случае кашля не рекомендуется.

В лечении острых и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и дыхательных путей, в том числе сопровождающихся кашлем, может использоваться фенспирида гидрохлорид (Инспирион), который лишен побочных эффектов КС и НПВП. Он уменьшает синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, оказывая таким образом противовоспалительное действие; способен регулировать синтез других цитокинов и гистамина. Препарат ингибирует фактор некроза опухоли, снижает образование факторов хемотаксиса, уменьшает миграцию клеток воспаления. Кроме того, Инспирион блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и препятствуя развитию отека; снижает количество бронхиального секрета; уменьшает экссудацию и отек слизистой оболочки респираторного тракта; уменьшает выделение слизи из носа.

Ингибируя α_1 -адренорецепторы, Инспирион снижает вязкость мокроты, нормализуя таким образом мукоцилиарный клиренс. Благодаря такому механизму действия Инспирион переводит сухой непродуктивный кашель во влажный и далее обеспечивает его прекращение [12].

Фенспирид обладает рядом важных эффектов в лечении респираторных заболеваний: противовоспалительным, антигистаминным, антибронхоконстрикторным действием, нормализует реологические свойства мокроты, уменьшает ее объем, что приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и способствует лучшему очищению дыхательных путей [11].

Препарат широко изучен в ежедневной практике; подтверждены его высокая клиническая эффективность (в 88-89% случаев), в том числе при монотерапии острых респираторных инфекций, безопасность во всех возрастных группах [4].

Также высокую эффективность продемонстрировал фенспирид у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Назначение препарата данной категории больных имело ряд преимуществ: снижалась выраженность основных симптомов ХОБЛ (кашля [10], мокроты, хрипов, одышки [7]); уменьшалось количество обострений [9]; замедлялось снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) [10]; уменьшалась потребность в ингаляции сальбутамола; улучшалось качество жизни пациентов с ХОБЛ [8].

Полученные результаты масштабных исследований подтверждают целесообразность длительного применения фенспирида гидрохлорид в базисной терапии больных ХОБЛ на всех стадиях заболевания, что явилось основанием для внесения данного препарата в протокол лечения ХОБЛ (приказ МЗ Украины от 19.03.2007 г. №128).

Особого внимания заслуживают доказанные эффективность и безопасность применения фенспирида в педиатрии [1]. Так, в результате проведенного открытого многоцентрового исследования фенспирида гидрохлорид в комплексном лечении внегоспитальных пневмоний (ВП) у детей и подростков в раннем реабилитационном периоде был сделан вывод о его выраженном противовоспалительном эффекте и некотором мукоактивном и противокашлевом влиянии.

Фенспирида гидрохлорид может использоваться в качестве основного противовоспалительного лекарственного средства в лечении неразрешившихся ВП по окончании курса антибактериального лечения.

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат Инспирион (фенспирида гидрохлорид) производства корпорации «Артериум», характеризующийся доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. Он выпускается в двух формах – таблетированной и сиропе. В отличие от оригинального препарата, в состав сиропа Инспирион не входят красители, что делает данный препарат более безопасным для применения у детей. Учитывая многогранность действия и высокую безопасность препарата Инспирион, его можно назначать для успешного лечения кашля как у детей, так и у взрослых в случае:

- острых и хронических воспалительных процессов ЛОР-органов и дыхательных путей (отита, синусита, ринита, фарингита, трахеита, ринотрахеобронхита, бронхита);
- бронхиальной астмы (в составе комплексной терапии);
- сезонного и круглогодичного аллергического ринита;
- респираторных проявлений кори, гриппа;
- коклюша (как симптоматическое лечение). ■

Список литературы находится в редакции



ИНСПИРОН® (инспирон) – это препарат для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.



ИНСПИРОН ДЫШИ ПОЛНОЙ ГРУДЬЮ

Показания к применению

- лечение острой и хронической воспалительной природы БРХП и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- лечение бронхиальной астмы (БА);
- лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- лечение острой и хронической воспалительной природы БРХП и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- лечение острой и хронической воспалительной природы БРХП и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- лечение острой и хронической воспалительной природы БРХП и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);

Способ применения и дозы

Для перорального применения. Применяют перед приемом пищи, предварительно выпив стакан воды. Суточную дозу препарата следует разделить на 2-3 приема. Дозы в зависимости от 2-х лет до 14 лет рекомендуемая суточная доза составляет 4 мг/кг массы тела. Препарат можно применять в комбинации с другим препаратом. Рекомендуемая суточная доза для детей с массой тела до 10 кг – 10-20 мг сиропа (2-4 чайные ложки), для детей с массой тела 10-45 кг – 10-50 мг сиропа (2-6 столовых ложек).

Для взрослых и детей старше 14 лет амбулаторным методом применяют таблетированный лекарственный препарат инспирон. Суточная доза. Обычно рекомендуется начинать прием с дозы для лечения хронической обструктивной болезни легких. Таблетки в утреннем и вечернем. Для усиления эффекта и при в случае острой необходимости – 3 таблетки в сутки (утром, днем и вечером). Суточная доза. Продолжительность лечения определяется врачом и зависит от течения для профилактики и профилактического назначения. Максимальный курс лечения острой обструктивной – 7-10 дней, хронической обструктивной – 2-6 месяцев.

Побочные действия

- Обычно Инспирон хорошо переносится.
- Возможные побочные реакции:
 - расстройства пищеварения, тошнота, рвота, боль в желудке
 - головная боль, зуд, сыпь, крапивница, фотосенсибилизация, эритема, отек Квинке
 - в отдельных случаях – снижение тахикардия, которая возникает при слишком дозе
 - сонливость

Противопоказания

- повышенная чувствительность к фенитоину
- повышенная чувствительность к другим компонентам препарата
- врожденная непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, дефицит лактазы
- беременность, период кормления грудью
- детский возраст до 2-х лет

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется комбинировать с другими препаратами и алкоголем.

Особые указания

В состав препарата входит сахар (3 г в одной чайной ложке), поэтому необходимо проявлять осторожность при применении Инспирона у пациентов, которые страдают от диабета (в состав входит сахар).

Инспирон следует применять с осторожностью пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы. Прием препарата не снижает антибиотикотерапию. Перед употреблением вымыть. Особенности приема. Инспирон следует применять с осторожностью, особенно при управлении автомобилем или другими механизмами. Поскольку препарат может вызывать сонливость, следует проявлять осторожность при управлении автомобилем и в общении с другими механизмами.

Хранить в сухом и темном месте. По рецепту.

Лекарственные формы

Сироп 2 мг/мл, 100 мл
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с логотипом производителя 30 шт.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан запросы от потребителей по вопросам продукции

Производитель: АО «Артериум» (Артериум) в Республике Казахстан 050052, г. Алматы, проспект Алы-Шарипа д. 97, 3-й подъезд, офис №54-Телефон: 8 (707) 315-61-09; 8 (707) 315-62-10; E-mail: ar@arterium.kz

Перед назначением и применением изучите инструкцию.

PK-05-NP029159 от 15 августа 2012 года
PK-05-NP049880 от 10 мая 2013 года
Перерегистрация №4589 от 10.11.2013 до 13.08.2017

Двухгодичный опыт применения тиотропия бромида в терапии больного ХОБЛ среднетяжелого течения



Овчаренко С.И., Королева И.А., Завражина И.Н., Яшунская Н.И.
ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно определению GOLD [1] (Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких), характеризуется ограничением воздушного потока на выдохе, обусловленного обструкцией дыхательных путей, которая не полностью обратима, неуклонно прогрессирует с течением времени и вызвана патологической реакцией легких на воздействие различных вредоносных частиц и газов. К основным факторам риска развития ХОБЛ относят: активное и пассивное табакокурение; длительное воздействие на дыхательные пути поллютантов; загрязнение воздуха в атмосфере и внутри помещений; наследственную предрасположенность.

В настоящее время около 600 млн. человек в мире страдают ХОБЛ [2]. Примерно 2,75 млн. смертей ежегодно связывают с ХОБЛ [3], что позволяет расценивать этот недуг как второе по распространенности неинфекционное заболевание в мире [2]. Болезнь чаще встречается у мужчин, хотя смертность от ХОБЛ среди женщин увеличивается в промышленно развитых странах, в первую очередь вследствие увеличения числа курящих женщин [4]. Ожидается, что рост распространенности курения в мире продолжится, и в результате резко увеличится распространенность ХОБЛ. ВОЗ прогнозирует, что к 2020 г. ХОБЛ переместится с 12-го места по распространенности на 5-е [5], а смертность от этого заболевания в мире к 2030 г. удвоится.

Первым проявлением заболевания обычно бывает хронический кашель (с мокротой или без нее), который вначале может быть непостоянным, но с течением времени

становится постоянным на протяжении суток. По мере прогрессирования болезни начинает доминировать одышка при физической нагрузке. Одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, повторные обострения отрицательно влияют на качество жизни многих пациентов [6].

Руководство GOLD [1] использует классификацию ХОБЛ по стадиям в зависимости от сочетания клинических проявлений и результатов спирометрии. Тяжесть ХОБЛ определена 4 стадиями: первая стадия – легкое течение, вторая стадия – средне-тяжелое течение, третья стадия – тяжелое и четвертая стадия – крайне тяжелое течение – в соответствии с выраженностью снижения ОФВ1.

Современные подходы к лечению больных ХОБЛ определяются степенью тяжести заболевания и ответом на предложенную терапию. Главным в терапии ХОБЛ являются бронходилататоры. Предпочтителен

ингаляционный путь введения.

Короткодействующие бронходилататоры применяют в качестве ситуационной терапии при ХОБЛ первой стадии, со второй стадии заболевания в качестве базисной терапии предпочтительны длительно действующие препараты (β_2 -агонисты или холинолитики длительного действия), а короткодействующие препараты используются по потребности.

Среди лекарственных препаратов, применяемых при ХОБЛ, особое место занимают антихолинэргические бронхолитические препараты. Ипратропия бромид до сих пор остается наиболее широко используемым М-холиноблокатором при ХОБЛ (как в монотерапии, так и в комбинации с фенотеролом-бродуалом).

Тиотропия бромид (Спирива®) – высокоспецифичный и мощный конкурентный антагонист ацетилхолина, взаимодействующий со всеми 5 подтипами мускариновых рецеп-

торов (от М1 до М5) [7]. Тиотропия бромид характеризуется уникальной кинетической селективностью, заключающейся в медленной диссоциации с М1- и М3-рецепторами и, напротив, более быстрой диссоциацией с М2-рецепторами, и показывает желаемую в лечении больных с обструктивными заболеваниями легких избирательность действия [8].

Тиотропия бромид является антихолинергическим препаратом длительного действия (более 24 часов), назначаемым один раз в сутки. Показано, что столь длительный эффект препарата обусловлен его медленной диссоциацией с эффекторными мускариновыми (М3) рецепторами. В ходе клинических исследований по оценке эффективности тиотропия бромида у больных ХОБЛ продемонстрировано стабильное улучшение показателей бронхиальной проходимости и достижение симптоматического контроля, превосходящие эффекты традиционно используемого в настоящее время ипратропия бромида [9]. Мощное бронходилатирующее действие препарата сопровождается «фармакологической редуцией» легочных объемов, что положительно сказывается на уменьшении одышки и, следовательно, повышении толерантности к физической нагрузке [10]. Кроме того, бронхорасширяющая эффективность тиотропия, как и других ингаляционных холинолитиков, обычно сохраняется в течение продолжительного времени без признаков наступления лекарственной толерантности.

Спирива® выпускается в виде порошка для ингаляций на основе лактозы, помещенного в твердую желатиновую капсулу. Каждая капсула содержит 18 мкг тиотропия (в виде 22,5 мкг тиотропия бромида моногидрата). Спирива® ингалируется с использованием ХандиХалера® – устройства для ингаляций. В устройство помещают одну капсулу, которую прокалывают нажатием кнопки сбоку. Ингаляция вызывает вибрацию капсулы, ее содержимое высвобождается и вдыхается с инспираторным потоком воздуха.

Исследования *in vitro* показали, что порошок вдыхается из ингаля-

тора даже при таком низком показателе инспираторного потока, как 20 л/мин.

В многоцентровых исследованиях [9, 10] показана низкая частота возникновения побочных эффектов, свидетельствующая о безопасности использования этого препарата при ХОБЛ, что особенно важно для пациентов с тяжелым течением заболевания. Чаще других упоминается сухость слизистой оболочки ротовой полости (около 10%), но этот побочный эффект не имеет особого клинического значения.

В подтверждение вышеизложенного представляем демонстрацию собственного наблюдения за пациентом с ХОБЛ второй стадии (средне-тяжелого течения) на фоне терапии Спиривой на протяжении двух лет.

28.04.2004 г., пациент Ц-ов, 65 лет, обратился в ФТК ММА с жалобами:

- на кашель с трудно отделяемой вязкой мокротой слизистого характера;
- одышку при небольшой физической нагрузке (подъем по лестнице на второй этаж);
- постоянное ощущение «заложенности в грудной клетке»;
- ощущение учащенного сердцебиения.

Пациент родился и живет в Москве, имеет высшее техническое образование. В течение жизни работал в лаборатории МИЭМ. В настоящее время продолжает работать – заведует лабораторией.

Профессиональная вредность: лучевая нагрузка.

Вредные привычки: пациент курит. Индекс курящего человека – 26,5 пачка/лет. Алкоголем не злоупотребляет.

Перенесенные заболевания: в течение жизни был подвержен респираторным заболеваниям до двух раз в год. В возрасте 22 лет перенес аппендэктомия.

Аллергологический анамнез не отягощен, случаев лекарственной непереносимости не отмечено.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент курит с 14 лет по 10 сигарет в день. На утренний кашель, появившийся спустя 15 лет, пациент

внимания не обращал, так как считал, что все курящие кашляют.

С осени 2001 г. заметил появление ежедневного малопродуктивного кашля по утрам, к врачам по этому поводу не обращался. В октябре 2003 г. появилась одышка при умеренной физической нагрузке, усилился кашель, что и заставило пациента обратиться к врачу. В поликлинике по месту жительства пациенту был назначен бромгексин, грудной сбор, которые он применял с временным и слабым положительным эффектом. С весны 2004 г. отметил постепенное усиление одышки, кашель стал беспокоить даже в ночное время. В связи с этим пациент обратился в ФТК ММА и был госпитализирован.

При осмотре: состояние больного относительно удовлетворительное. Рост – 175 см. Вес – 70 кг. ИМТ – 22,86 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности. Губы цианотичны. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка бочкообразной формы. При перкуссии звук легочный с выраженным коробочным оттенком, особенно в верхних отделах. При аускультации легких дыхание жесткое, выслушивались сухие жужжащие хрипы, усиливающиеся при форсированном выдохе. ЧДД 20–22 в минуту. Тоны сердца сохранены, ритмичны, ЧСС 88 уд./мин., АД 120 и 80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Дизурических расстройств не выявлено. Неврологический статус – без особенностей.

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 160 г/л; эритроциты – 5,0 млн; цвет. Показатель – 0,94; лейкоциты – 6650 тыс.; нейтрофилы – 51,35%; эозинофилы – 2,92%; моноциты – 8,15%; лимфоциты – 36,97%; тромбоциты – 146 тыс.; СОЭ – 5 мм/ч.

В биохимическом анализе крови – без отклонения от нормы: общий белок – 8,3 г/дл; альбумин – 4,9 г/дл.

Иммунологическое исследование крови: иммуноглобулин А – 278 (норма 50–300) мг/дл; иммуноглобулин М – 144 (норма 40–200) мг/дл;

иммуноглобулин G – 1500 (норма 600–2000) мг/дл; иммуноглобулин E – 50 (норма 0–150) ед/л; СРБ – отриц.; RW – отриц. Маркеры вирусных гепатитов – отриц.

Общий анализ мокроты: консистенция – полувязкая; характер – слизистая.

Микроскопия: лейкоциты – 10–20 в поле зрения, местами до 40; эритроциты – нет; макрофаги – много; эпителий плоский – умеренное количество; эпителий цилиндрический – немного; спирали Куршмана – нет; кристаллы Шарко-Лейдена – не найдены; эозинофилы – нет; клетки сердечных пороков, эластические волокна, атипичные клетки не найдены. БК – нет.

Исследование ФВД (при госпитализации): выявлена значительно выраженная генерализованная обструкция. Реакция на атровент – положительная. Вентиляционные нарушения – обструктивного типа.

Исходно: ФЖЕЛ – 78%, ОФВ1 – 51%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 49%, МОС25 – 25%, МОС50 – 23%, МОС75 – 28%. После ингаляции атровента: ФЖЕЛ – 88%; ОФВ1 – 64%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 51%, МОС25 – 38%, МОС50 – 30%, МОС75 – 35%.

Сатурация кислорода по данным пульсоксиметрии – 93% (в покое). По данным теста с шестиминутной шаговой ходьбой пройдено 300 метров. Сатурация кислорода после ходьбы снизилась до 92%, одышка по шкале Борге возросла с 0 до 4 баллов.

ЭХО-кардиография. Оптимальная визуализация из апикального доступа:

- левый желудочек 4,0 (N до 5,5) см;
- левое предсердие 3,7 × 3,8 (N до 4,0) см;
- правый желудочек 3,6 (N до 3,5) см;
- правое предсердие 3,6 × 3,0 (N до 4,5 × 3,5) см;
- толщина стенок: МЖП 0,9 (N до 1,0), ЗС 0,8 (N до 1,1) см, ПЖ 0,5 (N до 0,4) см.

Характер движения стенок: гиперкинез свободной стенки правого желудочка.

Общая сократительная функция не нарушена, ФИ – 65% (N до 55%).

Клапаны не изменены. Стенки аорты уплотнены.

При ДКГ: снижение функции диастолического расслабления миокарда (E/A = 0,7/0,9).

Рентгенография органов грудной клетки: легкие эмфизематозны, без свежих очаговых и инфильтративных изменений; стенки бронхов уплотнены, утолщены; корни легких структурны; диафрагма обычно расположена; стенки аорты уплотнены; сердце рентгенологически не изменено.

Протокол компьютерной томографии органов грудной клетки: во всех отделах обоих легких определяется распространенная внутридольковая сливная эмфизема, а также эмфизематозные буллы с максимальными размерами до 8,8 × 6 см в поперечнике. В верхушке и в средней доле правого легкого имеются участки фиброза. Структуры корней легких и средостения дифференцированы. Признаков лимфаденопатии нет. Заключение: КТ-картина распространенной эмфиземы легких, диффузного хронического бронхита.

На основании проведенного в клинике обследования больному был поставлен следующий клинический диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный (эмфизематозно-бронхитический) вариант, вторая стадия, с редкими обострениями. Дыхательная недостаточность второй степени. Хроническое легочное сердце в фазе компенсации.

В связи с тем что у пациента диагностирована ХОБЛ второй стадии, показано применение длительно действующих бронходилататоров. Назначен тиотропий бромид (Спирива) 18 мкг/сут. С учетом слизисто-гнояного характера мокроты и её затрудненного выделения были назначены трихопол 750 мг/сут. (10 дней), халиксол 90 мг/сут. В связи с тахикардией и легочным сердцем назначен верапамил 240 мг/сут. На протяжении всего срока госпитализации проводилась лечебная гимнастика дыхательного типа.

Уже к третьему дню терапии пациент отметил значительное улучшение самочувствия: одышка стала беспокоить меньше, мокрота при кашле хорошо отделялась, ощущение учащенного сердцебиения практически не возникало.

По данным повторного исследования ФВД через две недели после начала терапии выявлена положительная динамика. Постбронходилатационные значения ФЖЕЛ возросли с 88 до 107%, ОФВ1 – с 64 до 77%, ОФВ1/ФЖЕЛ – с 51 до 56%, МОС25 – с 38 до 40%, МОС50 – с 30 до 40%, значение МОС75 осталось на прежнем уровне.

По данным теста с шестиминутной шаговой ходьбой увеличилось пройденное расстояние с 300 до 355 метров.

На фоне проводимой терапии состояние пациента заметно улучшилось: кашель стал беспокоить

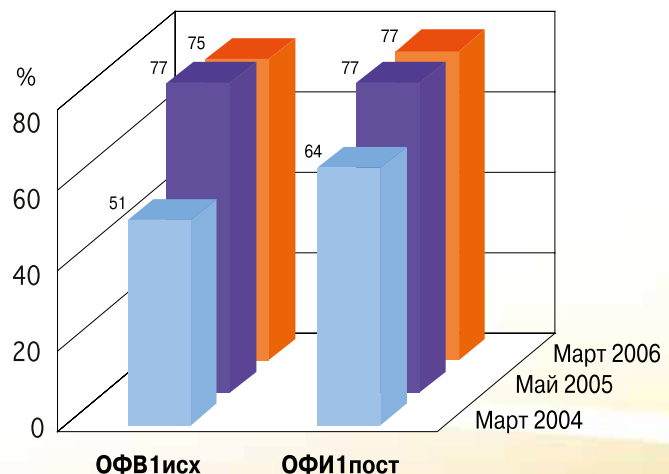


Рисунок. Динамика ОФВ1 на фоне терапии Спиривой 18 мкг/сут в течение двух лет

Таблица. Исследование ФВД: динамика (на фоне терапии Спиривой 18 мкг/сут)

Показатели	Март 2004		Май 2005		Март 2006	
	Pre %	Post %	Pre %	Post %	Pre %	Post %
FVC	78	88	105	105	103	106
FEV1	51	64	77	77	75	77
FEV1/ FVC	49	51	56	56	54	56
FEF25–75 %			40	43	33	38
FEF25 %	25	38	44	39	31	36
FEF50 %	23	30	35	37	27	33
FEF75 %	28	35	46	53	43	46
Sat O ₂	93 %		95 %		97 %	

значительно меньше, мокрота при кашле отделяется легче, уменьшилась одышка при физической нагрузке. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан домой с рекомендациями принимать:

- тиотропия бромид (Спириву) 18 мкг/сут.;
- верапамил 240 мг/сут.;
- флуимуцил 600 мг/сут. (курсами).

Кроме этого, пациенту была рекомендована дыхательная гимнастика.

За два года у пациента было отмечено только одно обострение ХОБЛ, возникшее на фоне сильного переохлаждения, которое не было

расценено как тяжелое и не потребовало госпитализации. Последний визит в клинику в марте 2006 г. был также плановым. За два года наблюдения не только не было зарегистрировано снижения показателей ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ), но и отмечено их значимое повышение и стабилизация (см. таблицу).

Кроме того, на фоне проводимой терапии возросла толерантность к физической нагрузке. В пробе с шестиминутной ходьбой пройденное расстояние возросло до 425 метров, при этом сатурация кислорода после теста составляла 95%. Одышка по шкале Борге после ходьбы расценена пациентом как «умеренная» (3 бал-

ла). За двухлетний период наблюдения не было выявлено побочных эффектов.

Данный клинический случай позволяет говорить о высокой эффективности тиотропия бромида (препарата Спирива) у пациентов с ХОБЛ, а также о его безопасности. Немаловажным является тот факт, что благодаря высокой 24-часовой продолжительности действия тиотропия бромида, а следовательно, и малой кратности применения (один раз в сутки) пациент ни разу не пропускал прием препарата. Эффективность терапии подтверждает и то, что пациент остается трудоспособным. ■

Список литературы

1. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M.A., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256–1276 (updated 2003; available at www.goldcopd.com. Accessed December 19, 2003).
2. Warne P.J. COPD: Market Opportunities for New Therapies and Diagnostics. Richmond, Surrey, UK: PJB Publications Ltd.; 2000. BS1085.
3. World Health Organization. World health report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. Available at: <http://www.who.int/whr/2000/index.htm>. Accessed January 11, 2002.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Available at: <http://www.goldcopd.com>. Accessed January 11, 2002.
5. Lopez A.D., Murray C.C.J.L. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med*. 1998; 4:1241–1243.
6. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L., Witek T.J. Jr, Hammer R. Tiotropium (Spiriva™): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999; 64:457–464.
7. Barnes P.J. New developments in anticholinergic drugs. *Eur Respir Rev*. 1996; 6:290–294.
8. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W., Wanner A., San Pedro G., ZuWallack R.L., Menjoge S.S., Serby C.W., Witek T. Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:217–224.
9. Vincken W., van Nord J.A., Greefhorst A.P.M., Bantje Th.A., Kesten S., Korducki L., Gornelissen P.J.G., on behalf of the Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209–216.

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», №7, 2006, стр. 9-13

SPI.KZ.2015.01

К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение



Поведенная Г.П., Ярцева С.В.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск

Лечение коморбидных состояний является одним из важных и трудных в медицинской практике. Старение населения, вредные привычки, гиподинамия, нерациональное питание, ухудшение экологической ситуации создают условия с постоянным напряжением адаптационных механизмов организма современного человека и как результат – формирование у него одновременно нескольких заболеваний. Распространенность коморбидной патологии среди пациентов составляет, в среднем, 78,6%, причем данное состояние у женщин встречается в 82% случаев, у мужчин – в 72% [2, 5]. Число коморбидных заболеваний у одного пациента существенно повышается с возрастом. Так, исследователями отмечено, что мультиморбидность увеличивается с 10% в возрасте, не превышающем 19 лет, до 80% – у лиц 80 лет и старше [56]. Наличие нескольких заболеваний одновременно оказывает влияние на каждое из них, утяжеляя их течение, способствует более раннему формированию осложнений и создает трудности для терапии. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5–10%, а при возрастании их количества до пяти – увеличивается до 70–80% [62]. Особого внимания заслуживает сочетание заболеваний, которые имеют общие или близкие этиологические и патогенетические факторы.

Одним из часто встречающихся видов коморбидности является сочетание бронхиальной астмы (БА) и ожирения. Распространенность обоих заболеваний в последние годы значительно возросла [33]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и GINA (2012) в настоящее время около 300 млн. человек во всем мире имеют БА. Распространенность БА составляет в среднем от 7 до 15% в различных странах, и это число прогрессивно растет. Смертность во всем мире от данного заболевания также возросла до 250 тысяч случаев ежегодно. В свою очередь, более 30% населения земного шара страдает ожирением, а эксперты ВОЗ прогнозируют его рост и в дальнейшем. Так, к 2015

году ожидается, что 2,3 млрд. населения во всем мире будут иметь избыточную массу тела, а 700 млн. человек – ожирение.

Таким образом, на сегодняшний день можно отметить параллельное увеличение распространенности как ожирения, так и БА во всем мире.

По данным М. Vortmann (2008) [71], среди больных БА 28–44% пациентов имеют ожирение различной степени. Современные исследования заболеваемости БА у пациентов с различным уровнем повышения индекса массы тела (ИМТ) обнаружили прямую зависимость увеличения частоты развития БА по мере возрастания ИМТ [40]. В то же время, было выявлено, что у больных БА избыточ-

ная масса тела и ожирение встречаются вдвое чаще, чем в среднем в популяции [67].

У пациентов с коморбидностью БА и ожирения остается достаточно низким показатель достижения астмаконтроля [16]. В GINA 2013 года ожирение наряду с генетическими факторами и полом пациента обозначено как один из главных факторов риска развития БА и ухудшения контроля заболевания. Сочетание БА и ожирения может способствовать взаимному отягощению и формированию «порочного» круга, к которому присоединяются другие патогенетические механизмы, ухудшающие течение БА [34]. С одной стороны, ожирение, даже при отсутствии БА, приводит к физиологическим изменениям легочной

функции [41]. Отмечено, что люди с ожирением больше времени проводят в пределах помещения, тем самым увеличивая шансы развития БА за счет повышенного содержания комнатных аллергенов, табака. С другой стороны, наличие БА снижает физическую активность больного, что при существовании повышенного аппетита на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС) приводит к увеличению массы тела пациента. Кроме того, частота госпитализаций пациентов, имеющих ожирение, в связи с обострением течения БА на протяжении 1 года в 2–4 раза больше по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела и такую же степень тяжести БА, и зависит от степени выраженности ожирения. Потребность в системной кортикостероидной терапии у пациентов с сочетанием БА и ожирения – почти вдвое выше [50]. Одной из существенных особенностей течения БА на фоне ожирения является менее выраженная эффективность проводимой базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), что часто сопровождается повышением суточной дозы данных препаратов и снижает качество контроля БА [37].

Первые исследования взаимодействия БА и ожирения были продемонстрированы в работах на мышах и положили начало изучению патогенеза и природы взаимоотношения данных заболеваний [64]. Так, исследователями было отмечено, что реактивность дыхательных путей увеличивалась у мышей, страдающих ожирением, даже без проблем с органами дыхания. Это повлекло повышенное внимание исследователей к особенностям течения БА на фоне избыточной массы тела и ожирения [34, 40, 42, 55], однако патогенетические особенности сочетанного течения этих заболеваний до конца не выяснены.

Воздействие избыточной массы тела на функцию органов дыхания одновременно реализуется через несколько механизмов, среди них – изменения механики дыхания, им-

мунологические и гормональные нарушения [66].

Механическое воздействие избыточной массы тела даже у здоровых лиц проявляется путем влияния на физиологию дыхания за счет избыточного отложения жировой ткани на диафрагме, на внутренней поверхности грудной клетки и вокруг ребер, а также – снижением растяжимости стенок грудной клетки. Это приводит к затруднению в увеличении объема грудной клетки на вдохе. Избыток жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, в брюшной полости – способствует развитию дисфункции диафрагмы, что ограничивает ее экскурсию [34, 61]. Изменения механических свойств респираторной системы проявлялись в нарушении функции внешнего дыхания (ФВД) по данным спирометрии: при высоком ИМТ отмечено снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Причиной более низких дыхательных объемов являлось снижение функции дыхательных мышц, наличие меньшего диаметра дистальных отделов дыхательных путей по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [42].

Одновременно отмечено формирование снижения эластичности легочной ткани и повышение сопротивления дыхательных путей, что проявляется в нарушении ФВД по смешанному типу. Так, вследствие снижения легочных объемов формируется рестриктивный компонент нарушения ФВД, а обструктивный – за счет сужения дистальных отделов дыхательных путей [21, 61]. У лиц с БА и ожирением отмечено более значимое снижение $ОФВ_1$ и других дыхательных объемов, а снижение массы тела у больных БА с ожирением приводит к улучшению показателей ФВД и уменьшению тяжести симптомов астмы [41, 45, 66]. Так, при снижении массы тела на каждые 10% от исходного происходило увеличение ФЖЕЛ на 92 мл, а увеличение $ОФВ_1$ – на 73 мл [45].

При избыточной массе тела БА протекает в более тяжелой форме, трудно контролируется и по результатам исследований сопровождается в 4,6 раза более высоким риском госпитализаций по сравнению с больными БА без ожирения. Считается, что клинический и биологический ответ на терапию ГКС изменяется вследствие системного воспаления, поддерживаемого активными веществами, продуцируемыми жировой тканью. Одной из причин сниженного ответа на терапию ГКС у таких больных является преобладание нейтрофильного, а не эозинофильного воспаления в бронхах [11, 13]. Комбинация этих факторов объясняет возможные причины того, что БА у таких больных трудно контролируется.

У больных с ожирением и избыточной массой тела более часто регистрируется гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), частота которой увеличивается с возрастанием ИМТ. С одной стороны, ГЭРБ повышает частоту появления бронхообструкции у больных БА путем активации желудочным содержимым пищевода-желудочного рефлюкса и стимуляции блуждающего нерва, а также путем непосредственной микроаспирации содержимого желудка, приводящей к экссудативному воспалению слизистой оболочки бронхов и гиперреактивности бронхов. С другой стороны, наличие БА приводит к развитию и поддержанию желудочно-пищеводного рефлюкса из-за возрастания градиента давления между грудной клеткой и брюшной полостью.

Много патофизиологических взаимосвязей найдено между БА и синдромом обструктивного апноэ сна. Так, повышенный тонус блуждающего нерва способствует усилению бронхоконстрикции, а воспаление верхних дыхательных путей поддерживает воспаление дистальных бронхов, как следствие – возникают расстройства центральной регуляции дыхания и тонуса бронхов [34].

По современным представлениям БА – это хронический воспалительный процесс в дыха-

тельных путях с вовлечением иммунных и неиммунных механизмов [20]. В основе патогенеза БА лежит дисбаланс Т-лимфоцитов хелперов (Th) с активацией Th 2-го типа, следствием которого является развитие хронического локального воспаления. Дисбаланс субпопуляционной структуры Т-лимфоцитов при БА сопровождается стимуляцией В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией [3]. Проявляется иммунный воспалительный ответ развитием клеточных и гуморальных реакций. Однако разделение их на клеточные и гуморальные – достаточно условное, так как иммунный ответ – это единый процесс, включающий различные клеточные элементы, в зависимости от вида антигена, с обязательным участием специфических антител и других гуморальных факторов (медиаторы, цитокины, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы – ЦИК и др.), который может изменяться при различных патологических состояниях [17, 27, 68].

Указанные нарушения иммунного баланса позволяют рассматривать их как вторичное иммунодефицитное состояние [4]. Подтверждением этого служит выявленное у больных БА снижение общей популяции Т-лимфоцитов в сыворотке крови и дисбаланс клеточного звена иммунитета. Выраженность иммунного дисбаланса прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания, возрастом больного и сроком начала заболевания, особенностями терапии, наличием коморбидной патологии.

Наличие коморбидного висцерального ожирения, с одной стороны, усиливает иммунные нарушения у пациентов с БА [26], что приводит к неэффективности стандартного базисного лечения и создает условия к применению дополнительных лекарственных препаратов, например, кверцетина [25]. С другой стороны, у больных ожирением выявляется усиление иммунных реакций, опосредованных Th2 под воздействием постоянного избыточного синтеза IL-6 [31].

Как видно, данные о состоянии основных показателей иммунной системы у больных БА, ассоциированной с ожирением, создают предпосылки для углубленного изучения иммунных нарушений при такой коморбидности для более эффективного лечения.

Продуктом активированных иммунокомпетентных клеток являются цитокины. При БА наиболее изученными являются про- и противовоспалительные цитокины – интерлейкин IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α . Они принимают участие в регуляции степени и длительности воспалительного и иммунного ответа, а также являются маркерами эффективности проводимой терапии БА [32].

Жировая ткань в настоящее время рассматривается не как пассивный склад энергии, а как важный эндокринный орган с рядом эффектов, в том числе – на иммунную систему и цитокиновый профиль [44]. В частности, жировая ткань является источником секреции ряда провоспалительных медиаторов – адипокинов, цитокинов, таких как TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, сосудистый эндотелиальный фактор роста. В то же время, при ожирении угнетается синтез противовоспалительных цитокинов – адипонектина и IL-10 [26]. У больных ожирением большое внимание уделяется IL-6, который является одним из ключевых медиаторов воспаления при ожирении. Известно, что около 30% всего циркулирующего в крови IL-6 приходится на синтезированный в жировой ткани. При ожирении уровень IL-6 повышается под воздействием TNF- α и IL-1.

Повышение концентрации провоспалительных IL-1 β , IL-6 и снижение противовоспалительного IL-4 при коморбидном ожирении было отмечено у больных деформирующим остеоартрозом [19] и неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим бронхитом [15]. В то же время, IL-4 является ключевым провоспалительным цитокином при БА. Ожирение у больных БА сопровождалось сни-

жением содержания IL-10 [26].

Принимая во внимание вышесказанное, содержание в сыворотке крови и особенности взаимодействия данных цитокинов при сочетании БА и ожирения представляют исследовательский интерес, так как дисбаланс продукции цитокинов в сторону провоспалительных может быть фактором поддержания системного воспаления.

В патогенезе ожирения большое значение имеет нарушение обмена лептина как одного из гормонов, секретируемых жировой тканью. Лептин представляет собой белок, кодируемый в жировых клетках геном, обуславливающим тучность. Лептин участвует в процессах регуляции массы тела. Уровень лептина повышается с повышением тучности как у мужчин, так и у женщин. Исследования по изучению корреляции между концентрацией лептина в сыворотке и степенью ожирения продемонстрировали, что концентрация лептина повышена у пациентов, страдающих ожирением. Снижение массы тела на 10% приводит к 53% снижению концентрации лептина. Напротив, 10% набор массы тела на 300% увеличивает уровень сывороточного лептина. К эффектам лептина относится подача сигнала о насыщении, при этом угнетается аппетит и повышается энергетический расход, а также участие в регуляции дыхания [14]. Также отмечено влияние лептина на Т-клеточный иммунитет, изменение которого проявляется синтезом провоспалительных цитокинов за счет стимуляции Т-хелперов [49]. Лептин стимулирует гиперсимпатикотонию, способствует повышению уровня адренкортикотропного гормона, кортизола и альдостерона [51]. Недавние исследования *in vitro* показали, что лептин также способен стимулировать активность фактора роста сосудистого эндотелия гладкомышечными клетками дыхательных путей [69], повышение которого может приводить к стимуляции субэпителиальной неоваскуляризации и повышению

сосудистой проницаемости, формированию эндотелиальной дисфункции. Дополнительным фактором развития последней служит и цитокиновый дисбаланс [1].

Одним из эффектов лептина является влияние на воспаление через усиление синтеза и высвобождения лейкотриенов (ЛТ) альвеолярными макрофагами и лимфоцитами [52]. Эти выводы нашли подтверждение в исследованиях, которые продемонстрировали регуляторное воздействие лептина на систему ИЛ. Так, было отмечено повышение продукции ИЛ-3, ИЛ-6 и TNF- α [53], экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках [46] под действием лептина. Из-за способности лептина индуцировать Т-иммунный ответ и продукцию цитокинов *in vivo* и *in vitro* его можно считать посредником между жировой тканью и воспалительным процессом.

Однако исследований, в которых описаны нарушения содержания различных цитокинов, в частности, лептина и резистина при сочетании БА и ожирения, а также пути их коррекции, – недостаточно. Кроме того, в ряде исследований [38, 39] при изучении взаимосвязи повышенного уровня сывороточного лептина и риска развития БА не было найдено зависимости между исследуемыми параметрами. Напротив, в других была показана более высокая концентрация сывороточного лептина у больных БА [26, 65]. Все вышесказанное стимулирует интерес к изучению содержания лептина и его взаимосвязи с другими патогенетическими механизмами у больных БА, сочетанной с ожирением, для понимания патогенеза и разработки более эффективного лечения такой коморбидности.

Поиск наиболее информативных маркеров активности воспалительного процесса у больных БА различной степени тяжести, а также БА, сочетанной с ожирением, показал большое значение определения уровня фракталкина [28].

Важным звеном патогенеза как БА, так и ожирения является

оксидантный стресс [6, 22]. Развивающийся при обострениях БА оксидантный стресс, который сопровождается повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК), вызывает повышение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение активности антиоксидантной защиты (АОЗ) [10]. Оксидантный стресс стимулирует образование ряда протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы, химазо-хемотрипсинаподобная сериновая протеиназа, катепсин G, которые оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов малого круга кровообращения и интерстиций легочной ткани, стимулируют образование ангиотензина II и повышение чувствительности сосудов к нему [12].

У больных БА отмечено снижение активности ферментов АОЗ, которое сохраняется и в период ремиссии с накоплением свободно-радикальных метаболитов (гидропероксидов, диеновых конъюгат, малонового диальдегида). Такие изменения были отмечены в различных биологических жидкостях – плазме крови, секрете бронхиального дерева и конденсате выдыхаемого воздуха. Одним из основных источников продукции значительного количества супероксиданиона (СОА) – основного предшественника свободно-радикальных соединений в организме больных БА – являются эозинофильные гранулоциты [63]. Доказано непосредственное участие ПОЛ в формировании бронхиальной обструкции [22]. Было отмечено, что процессы ПОЛ, независимо от этиологического варианта БА, способны изменяться фазно: в зимний и весенний периоды развивался синдром гиперлипเปอร์оксидации (повышение уровня диеновых конъюгат) на фоне относительной антиоксидантной недостаточности (снижение активности АОЗ) [36], что могло создавать условия для обострения заболевания. Интенсификация процессов ПОЛ возрастала и со степенью тяжести заболевания [8].

Развитие ожирения также сопровождается возникновением оксидантного стресса в организме [43]. Данное состояние выступает в роли одного из важнейших патогенетических звеньев формирования метаболических нарушений при развитии ожирения и связано с ограничением мощности антиоксидантной системы в организме. У тучных пациентов регистрируется уровень АОЗ ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела, и ее уровень обратно коррелирует со степенью выраженности центрального ожирения. Предполагается, что источниками окислительного стресса при ожирении являются гипергликемия, гиперлептинемия, гиперлипидемия, повышенная скорость образования свободных радикалов и наличие хронического воспаления [70], что сопровождается неадекватным уровнем АОЗ. Одним из факторов, способствующих низкому уровню АОЗ при ожирении, вероятно, является особенность рациона тучных людей с недостаточным потреблением продуктов, содержащих антиоксиданты: фруктов, овощей и бобовых, а также недостаточная физическая активность [59]. Эпизодическая бронхиальная обструкция при БА, сочетающаяся с постоянным нарушением функции внешнего дыхания, обусловленным ожирением, способствует усугублению гипоксии и нарастанию оксидантного стресса. Разработка мероприятий для рациональной коррекции системы ПОЛ-АОЗ у больных БА, коморбидной с ожирением, является важным направлением патогенетической терапии.

Ожирение характеризуется повышенным содержанием не только АФК, но и активных форм азота (АФА). Нарушение продукции оксида азота (NO) является важным звеном патогенеза БА и ожирения в условиях оксидантного стресса. Молекула NO обладает высокой биологической активностью, способна быстро проникать через клеточные мембраны и реализовывать свою функцию на метаболические процессы – как в клетках синтеза,

так и в расположенных по соседству клетках. NO у здорового человека вызывает вазодилатацию, регулирует процессы воспаления и иммунной защиты, обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, регулирует тонус гладких мышц внутренних органов и усиливает активность реснитчатого эпителия и мукоцилиарного транспорта дыхательных путей, является медиатором бронходилатации. При БА секреция NO резко увеличивается, и в этой ситуации молекулы NO, взаимодействуя с АФК, превращаются в АФА. Так, взаимодействие NO с супероксидным радикалом приводит к образованию высокореакционного оксиданта – пероксинитрита (ONOO^-), который способен вступать в химическую реакцию со многими биомолекулами и оказывает токсическое действие на ткани и клетки. Активность альвеолярных макрофагов изменяется под действием высокой концентрации метаболитов NO (NO_x) в очаге воспаления, происходит стимулирование активации цикло- и липооксигеназ и продукции ЛТ [22], что способствует усилению проявлений воспаления, а клинически – более продолжительному и тяжелому приступу удушья.

У больных с ожирением, напротив, было выявлено снижение уровней метаболитов NO_x – нитритов и нитратов крови – и отмечена их отрицательная корреляционная взаимосвязь с гликемией, уровнем липидов крови и отсутствие зависимости от возраста и пола обследуемых лиц [29], что служит предпосылкой необходимости дальнейшего изучения особенностей взаимодействия оксидантного и нитрозативного стресса при развитии БА, сочетанной с ожирением.

Мощным источником NO в организме человека является эндотелий. Важная роль дисфункции эндотелия была показана в развитии хронического легочного сердца при хроническом обструктивном заболевании легких [23]. Разнонаправленное содержание метаболитов

NO при БА и ожирении формирует интерес для их изучения при сочетании данных заболеваний.

Одним из защитных факторов для эндотелия сосудов и миокарда от повреждения, индуцированного оксидантным стрессом при ожирении, является адипонектин [47, 72]. Недавние исследования показали, что адипонектин синтезируется адипоцитами белой жировой ткани и обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, положительно влияет на липидный и углеводный обмен. В отличие от других адипоцитокинов (TNF- α , IL-6, резистин), уровни которых повышаются пропорционально массе жировой ткани, адипонектин при ожирении определяется в более низких концентрациях, чем у лиц с нормальным ИМТ. В ряде исследований показано, что уровень адипонектина снижается по мере увеличения степени ожирения, а именно – накопления массы висцерального жира [62]. Уменьшение массы тела – одна из эффективных стратегий повышения концентрации адипонектина в плазме крови. Уровень этого гормона значительно повышается при голодании и снижении массы на фоне гипокалорийной диеты у больных с ожирением [35, 57, 72]. В условиях оксидантного стресса при ожирении АФК способны подавлять продукцию адипонектина в адипоцитах.

Адипонектин способствует стимуляции синтеза NO в эндотелии сосудов, угнетению продукции TNF- α , может индуцировать адгезию моноцитов и ингибировать экспрессию молекул адгезии [48, 72]. В исследованиях Salmenniemi и соавт. (2004) доказано, что низкий уровень адипонектина при ожирении ответственен за повреждение эндотелия и развитие системного хронического воспаления. В то же время, такие адипокины, как лептин и резистин, приводят к нарушению функции эндотелия [34]. Дисфункция эндотелия имеет существенное патогенетическое значение при формировании микрососудистых осложнений, которые

составляют основу для изменений в макрососудистом статусе, в частности, для формирования хронического легочного сердца при хронической бронхообструкции [23]. Оксидантный стресс в сочетании с нитрозативным стрессом, повышением продукции провоспалительных цитокинов, которые являются важными звеньями патогенеза БА, могут быть факторами развития эндотелиальной дисфункции при ее сочетании с ожирением. С учетом множества факторов, изменяющих функцию эндотелия, как при БА, так и при ожирении, особенности формирования, клинические проявления дисфункции эндотелия и ее значение в развитии осложнений при такой коморбидности требуют изучения для разработки патогенетически обоснованной коррекции.

Однако вопрос, посвященный исследованию динамики адипокинов, а также их связи с формированием дисфункции эндотелия у больных БА, сочетанной с ожирением, остается недостаточно изученным.

У больных БА было доказано участие ЛТ в формировании и поддержании воспаления. Их активация обуславливает бронхиальную обструкцию вследствие спазма дыхательных мышц, развитие отека слизистой оболочки бронхов из-за выхода жидкости и белка из сосудов, а также увеличение секреции мокроты. Наибольшее внимание исследователей было обращено на изменения цистеиниловых ЛТ 4-й и 5-й серии (C, D, E и др.). Так, при изучении спектра ЛТ у детей было отмечено, что в лейкоцитах условно здоровых детей преобладают ЛТ 5-й серии – метаболиты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК). У детей, больных БА, регистрировалось увеличение синтеза провоспалительных сульфидопептидных ЛТ 4-й серии (производными ω -6 ПНЖК), ЛТС4 и ЛТЕ4, а при наличии ожирения было отмечено увеличение уровня ЛТD4, изменение соотношения между лейкотриенами 4-й и 5-й серий, а также между отдельными видами суль-

фидопептидных (С, D, E) и несультифидопептидных (В) лейкотриенов, которые синтезируются нейтрофильными лейкоцитами. Формирование тяжелой БА в настоящее время связывают с преобладанием нейтрофильного воспаления в трахеобронхиальном дереве [11].

Применение ингибиторов сульфидопептидных лейкотриенов (монтелукаст) способствует снижению уровней лейкотриенов С₄, Е₄, D₄. Однако эти препараты не оказывают влияния на уровень ЛТВ₄, что обуславливает поиск путей коррекции именно данного лейкотриена. В этом плане вызывает интерес исследование, которое выявило снижение его уровня у детей, больных ожирением, в сравнении со здоровыми детьми, которое, очевидно, было

связано с повышенным расходом общего предшественника ЛТВ₄ и цистеиниловых LTD₄ и LTE₄ – LTA₄ на образование ЛТВ₄ и LTE₄ [7, 13]. При этом ни у одного больного ожирением не выявлено LTD₅ – преобладающего вида ЛТ у здоровых детей, что, по мнению авторов, возможно связано с недостаточным поступлением ПНЖК, особенно ω-3 класса, в состав их рациона, что указывает на позитивную перспективу применения препаратов ω-3 для коррекции продукции ЛТВ₄ у больных БА с ожирением.

Таким образом, как показывают результаты исследований, и БА, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае – бо-

лее локальный, сосредоточенный преимущественно в дыхательных путях; во втором – распространенный, влияющий на многие органы и системы. В настоящее время описаны и сформулированы многие механизмы воздействия ожирения на БА, но подходы к лечению данного коморбидного состояния разработаны лишь с учетом некоторых звеньев патогенеза. Многие составляющие патогенеза данного сочетанного состояния остаются неизученными и возможные пути их коррекции – неисследованными. Именно это и должно определить направления научных изысканий для повышения эффективности лечения больных с такой распространенной коморбидностью, а также, возможно, для снижения частоты ее проявлений. ■

Список литературы

1. Бутрова С.А. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением [Текст] / С.А. Бутрова, К.В. Ершова, А.В. Ильин [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2006. №2. С. 32–36.
2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности [Текст] / Ф.И. Белялов – Иркутск: РИО ИГИУВ, 2011. 305 с.
3. Ботьбот Ю.К. Прогнозування ефективності імунореабілітаційної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт [Текст] / Ю.К. Ботьбот, С.В. Алифанова // Врачебная практика. 2005. №3. С. 72–79.
4. Борисова А.М. Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких [Текст] / М. Борисова, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. 2004. Т. 5, №2. С. 300–307.
5. Верткин А.Л. Коморбидность – новая патология. Технология ее профилактики и лечения [Текст] / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова // Архив внутренней медицины. 2013. №4. С. 68–72.
6. Герасимов С.В. Пероксидна окисація ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі [Текст] / С.В. Герасимов // Укр. мед. часопис. 2000. №1. С. 86–94.
7. Заболотнов В.А. Функциональная активность нейтрофилов и содержание лейкотриена В₄ в динамике беременности на фоне хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / В.А. Заболотнов // Укр. пульмонолог. журн. 2000. №2. С. 48–49.
8. Зінченко Т.М. Стан пероксидазів ліпідів та ендогенної системи антиоксидантного захисту в жінок хворих на персистуючу бронхіальну астму, поєднану з хронічним холециститом в умовах диференційованого лікування [Текст] / Т.М. Зінченко // Матер. XV з'їзду терапевтів України. К.: СПД Коляда О.П., 2004. С. 162–163.
9. Варюшина Е.А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1в. / Е.А. Варюшина, В.Г. Конусова, А.С. Симбирцев и др. // Иммунология. 2000. №4. С. 45–48.
10. Козина О.В. Функциональное состояние микробицидных систем при бронхиальной астме / О.В. Козина, Е.В. Комякова, В.А. Егоров // Дальневосточный мед. журн. 2009. №4. С. 10–13.
11. Крамарська Н.В. Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу та підходів до лікування тяжкої бронхіальної астми [Текст] / Н.В. Крамарська // Астма та алергія. 2012. №3. С. 51–56.
12. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия [Текст] / Х.М. Марков // Кардиология. 2005. №12. С. 41–44.
13. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия (под ред. Г.Б. Федосеева) [Текст]. СПб.: Нордмедиздат, 1998. 687 с.
14. Минеев В. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины [Текст] / В. Минеев, Т. Лалаева // Врач. 2001. №4. С. 53–56.
15. Налапко К.К. Ефективність ліпіну в комплексі медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним бронхітом на фоні ожиріння та його вплив на показники метаболічної інтоксикації [Текст] // Укр. мед. альманах. 2012. №5. С. 118–121.
16. Огородова Л.М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) [Текст] / Л.М. Огородова, Е.С. Куликов, Е.Л. Тимошина // Терапевт. архив. 2007. №10. С. 32–35.
17. Одинец Ю.В. Общеструктурная интеграция некоторых показателей гомеостаза у больных бронхиальной астмой с позиции системного анализа [Текст] / Ю.В. Одинец, М.Л. Водолажский // Врачебная практика. 2005. №1. С. 71–79.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Астма и аллергия», №2, 2014, стр. 54–61.

Спирамицин: возможности применения в современной клинической практике



Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С.
НИИ антимикробной химиотерапии, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Смоленск

Спирамицин – один из первых антибиотиков из группы макролидов – уже более полувека остаётся востребованным антимикробным препаратом в клинической практике.

В данном обзоре рассмотрены особенности спектра активности, данные о фармакологии, эффективности и безопасности, определяющие возможности клинического применения спирамицина.

Введение

Макролиды являются хорошо изученными антибиотиками, отличающимися высокой безопасностью и уникальными антимикробными и неантимикробными свойствами, и применяются в клинической практике уже более 50 лет. В данном обзоре представлены основные характеристики природного макролидного антибиотика спирамицина и обсуждены возможности его применения в современной клинической практике.

Основные характеристики спирамицина

Химическая структура

Спирамицин – природный макролид, продуцируемый *Streptomyces ambofaciens*, был открыт в 1954 г., через 2 года после получения первого макролидного антибиотика – эритромицина [1], и состоит из трёх близких по химической структуре соединений: спирамицина I, спирамицина II и спирамицина III, главным из которых является спирамицин I (63%) [2]. Макроциклическое лактонное

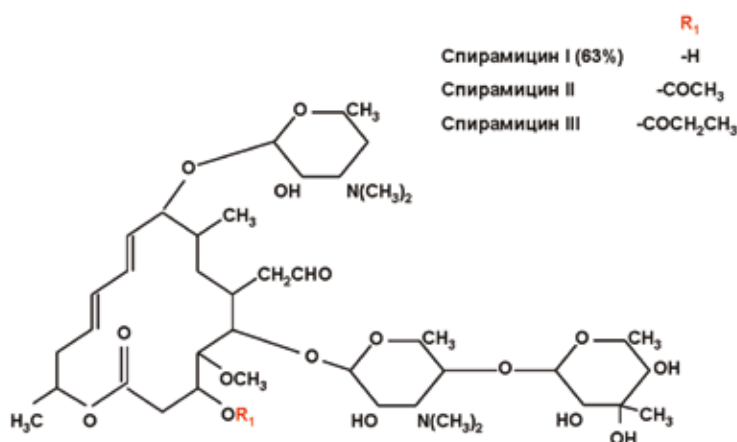


Рисунок 1. Химическая структура спирамицина [3].

кольцо, составляющее основу химической структуры всех антибиотиков-макролидов, в молекуле спирамицина содержит 16 атомов углерода, к нему присоединены три углеводных остатка: форозамин, микаминоза и микароза, т.е. спирамицин, в отличие от эритромицина, относится к группе 16-членных макролидов [3] (рис. 1).

Спектр активности

Спирамицин обладает типичным для макролидов широким спектром активности, который

включает грамположительные кокки (*Staphylococcus spp.*, кроме метициллинорезистентных штаммов; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*) и палочки (*Corynebacterium diphtheriae* и листерии); грамотрицательные кокки (*Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*) и палочки (*Bordetella pertussis*, *Pasteurella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*); некоторые анаэробы (*Propionibacterium acnes*,

Peptostreptococcus spp., *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Clostridium spp.*, *Gardnerella vaginalis*). Особое значение для клинической практики имеет активность спирамицина в отношении внутриклеточных патогенов *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma urealyticum*, некоторых других видов бактерий (боррелий, риккетсий, *Bartonella spp.*, спирохет и некоторых микобактерий), а также простейших (в частности, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Isospora belli*) [1, 3, 4]. Следует отметить, что спирамицин обладает наиболее высокой среди макролидов активностью против токсоплазм и криптоспоридий.

Механизм действия

Механизм действия спирамицина, как и всех макролидов, связан с нарушением синтеза белка на рибосомах бактериальной клетки. Молекулы макролидов пассивно проникают внутрь клетки и обратимо связываются с 50S-субъединицей рибосомы, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи.

Обычно макролиды оказывают бактериостатический эффект. Однако в определённой степени характер их антимикробного действия зависит от концентрации препарата в очаге инфекции, вида микроорганизма, фазы его развития и степени микробной обсеменённости. Так, для спирамицина было показано, что в высоких концентрациях (в 2-4 раза превышающих минимальные подавляющие концентрации – МПК) в отношении таких микроорганизмов, как β -гемолитический стрептококк серогруппы А (БГСА, *S. pyogenes*), пневмококк, менингококк, возбудители коклюша и дифтерии, особенно когда они находятся в фазе роста, он способен проявлять бактерицидное

действие, и обладает наиболее выраженной бактерицидностью по сравнению с другими макролидами [5, 6]. Кроме того, для спирамицина характерен наиболее продолжительный среди всех макролидов постантибиотический эффект (ПАЭ) в отношении штаммов *S. pneumoniae* (3,9 ч для спирамицина vs 2,33 ч для эритромицина после 4-часовой экспозиции) [6] и *S. aureus* (9 ч для спирамицина vs 5 ч для эритромицина после 5-часовой экспозиции) [7] и дополнительные эффекты во время постантибиотической фазы, приводящие к морфологическим и физиологическим изменениям культур микроорганизмов, которые также могут иметь клиническое значение для успешной терапии инфекций.

Основные механизмы резистентности

Описаны два основных механизма резистентности микроорганизмов к макролидам:

- 1) модификация мишени действия (изменение структуры бактериальной рибосомы) и
- 2) активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).

Первый механизм обусловлен метилированием 23S-рибосомальной РНК под действием особых ферментов – бактериальных метилаз, кодируемых *erm*-генами, и обозначается как MLS_B -тип резистентности. Этот тип резистентности обуславливает устойчивость бактерии ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным) и, кроме того, к линкозамидам. Второй механизм резистентности – эффлюкс, получивший название М-фенотипа, характерен, прежде всего, для стрептококков (БГСА, пневмококки). Существенно, что выведению из клетки подвергаются только 14- и 15-членные макролиды, а 16-членные (в частности спирамицин) сохраняют свою активность. Таким образом, спирамицин может сохранять активность в отношении ряда грамположительных кокков (стрептококков и пневмококков), устойчивых к 14- и 15-членным

макролидам. Распространённость различных фенотипов резистентности среди разных видов микроорганизмов может значительно варьировать в различных странах и регионах.

Приобретённая резистентность возбудителей к макролидам

В настоящее время нет ни одной страны в мире, где не отмечались бы случаи приобретённой резистентности «типичных» бактериальных возбудителей внебольничных инфекций (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) к АМП, традиционно используемым для их лечения. В целом, за последние десятилетия в мире отмечается общая тенденция к росту резистентности микроорганизмов к различным классам АМП (пенициллинам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) [8]. При этом описанные случаи устойчивости «атипичных» патогенов (в частности, *M. pneumoniae*) к макролидам не имеют существенного клинического значения.

По данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС, целью которого являлось изучение динамики антибиотикорезистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*, выделенных в период с 1999 по 2009 гг. в различных регионах России, ситуация с резистентностью указанных возбудителей к основным классам АМП – β -лактамам и макролидам – остаётся относительно благополучной (рис. 2, 3) [9, 10, 11]. Приведённые данные свидетельствуют о высоком уровне резистентности БГСА к тетрациклину и к тетрациклину и ко-тримоксазолу у *S. pneumoniae*, т.е. к тем препаратам, которые ранее широко применялись в России в амбулаторной практике [12].

Следует отметить, что активность спирамицина за 10-летний период наблюдения в России

оставалась неизменной – частота выделения нечувствительных штаммов БГСА не превышала 3%, а пневмококков – 6%, значения МПК₅₀ и МПК₉₀ в отношении указанных микроорганизмов оставались стабильными – 0,25 мг/л [9, 10, 11].

Применение макролидов и селекция антибиотикорезистентных штаммов

Известно, что распространённость приобретённой резистентности микроорганизмов к различным препаратам в значительной степени зависит от политики применения и потребления АМП в определённой стране или местности. В исследованиях, проведённых как на международном уровне, так и в отдельных странах, было убедительно показано, что уровень резистентности к макролидам у пневмококков и БГСА в определённой степени зависит от их потребления [13, 14]. В то же время продемонстрирована неодинаковая способность различных АМП провоцировать возникновение и распространение антибиотикорезистентности, что представляет несомненный практический интерес для определения политики применения антибиотиков, как на локальном, так и на национальном и международном уровнях.

Примечательно, что распространённость резистентности к макролидам у пневмококков и БГСА оказывается ниже в тех странах, где широко применяются макролиды с короткой продолжительностью действия (например, эритромицин и спирамицин), в отличие от стран, преимущественно использующих препараты со средней (klarитромицин) или большой (азитромицин) продолжительностью действия [15-18]. С учётом полученных данных для уменьшения риска селекции резистентных штаммов в широкой амбулаторной практике может оказаться оправданным применение макролидов с короткой продолжи-

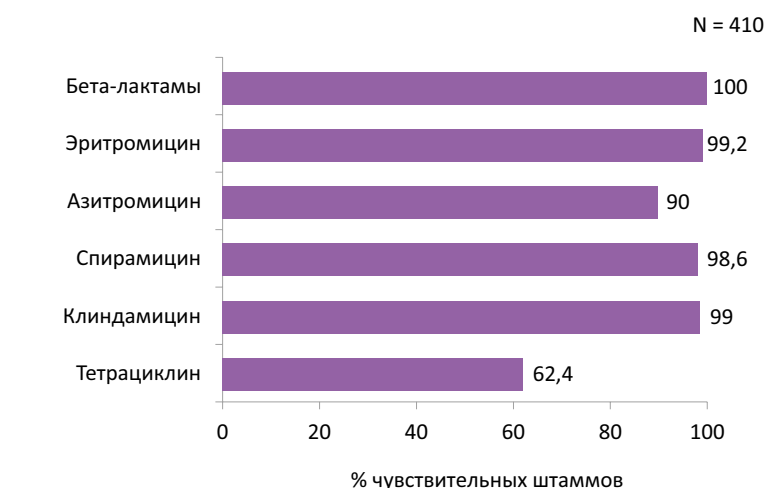


Рисунок 2. Чувствительность *S. pyogenes* к АБП в России в 2006-09 гг. [9]

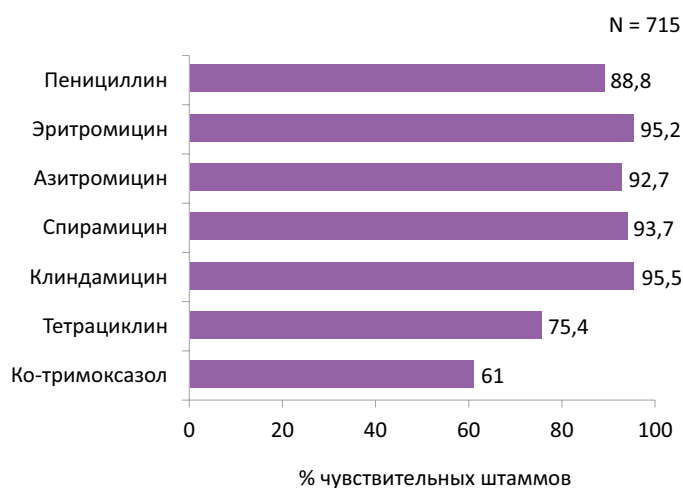


Рисунок 3. Чувствительность *S. pneumoniae* к АБП в России в 2006-09 гг. [11].

тельностью действия, из которых несомненными преимуществами с точки зрения фармакокинетики и переносимости обладает спирамицин.

«Парадокс спирамицина»

В целом ряде отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых макролидам в целом, и спирамицину, в частности, приведены данные об относительной активности спирамицина *in vitro* (значениях МПК) в сравнении с другими макролидными антибиотиками против различных бактериальных возбудителей [1, 3, 4, 20-22]. Однако эти сведения мало пригодны для прогнозирования его активности *in vivo* и эффективности в клинической практике при лечении различных инфекций. Феномен несоответствия умеренной

активности спирамицина *in vitro* и его высокой клинической эффективности был впервые охарактеризован в обзоре С.Р. Smith [23] как «парадокс спирамицина» и широко цитируется в зарубежных и отечественных публикациях [20, 21, 24].

«Парадокс спирамицина» связан с целым рядом уникальных особенностей этого АМП. Прежде всего, несмотря на общий с другими макролидными антибиотиками механизм действия (подавление синтеза белка в микробной клетке за счёт обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом), спирамицин, в отличие от 14-членных макролидов, способен связываться не с одним, а сразу с тремя доменами (I-III) указанной субъединицы рибосомы, то есть более стойко, что обеспечивает более

Таблица 1. Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo* («парадокс спирамицина») [27]

Высокие тканевые концентрации	Высокий ингибирующий коэффициент – «тканевая концентрация / МПК» Действие на возбудителей с высокой МПК <i>in vitro</i>
Высокие внутриклеточные концентрации	«Цидное» действие на внутриклеточных возбудителей
Высокие концентрации в нейтрофилах и макрофагах	Транспорт в очаги воспаления Усиление функций фагоцитарных клеток: хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга Синергизм антибактериального действия спирамицина и фагоцитов
Постантибиотический эффект	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Постантибиотический суб-МПК эффект	Снижение адгезивных свойств стрептококков и стафилококков
Повышение активности в присутствии сыворотки крови	Действие на возбудителей с высокой МПК <i>in vitro</i>
Иммуномодулирующее действие	Супрессия Т-лимфоцитов, торможение образования интерлейкина-2 и снижение риска аутоиммунных поражений Повышение продукции интерлейкина-6 и регуляция функциональной активности фагоцитов

длительный антибактериальный эффект [25, 26].

Другими факторами, которые позволяют объяснить высокую эффективность спирамицина при многих заболеваниях, вызванных возбудителями, проявляющими умеренную или даже низкую чувствительность к данному антибиотику *in vitro*, являются:

Создание высоких и длительных сохраняющихся внутри- и внеклеточных концентраций в очаге инфекции концентраций [27];

Накопление в больших количествах внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей. Депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, спирамицин поступает в очаг воспаления. Кроме этого, он также усиливает фагоцитарную активность [28];

Ярко выраженный постантибиотический эффект, то есть сохранение ингибирующего влияния на размножение бактерий, даже после исчезновения АМП из крови или очага воспаления. В этом отношении спирамицин превосходит многие другие макролиды [29]

Иммуномодулирующий эффект, основанный на способности снижать образование интерлейкина-2 и стимулировать фагоцитоз [29, 30].

Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo*, суммированы в табл. 1.

Фармакокинетика спирамицина

По своим фармакокинетическим (ФК) характеристикам спирамицин, в целом, представляет собой «золотую середину» среди других макролидов, значительно различающихся по ФК параметрам (табл. 2).

В отличие от эритромицина, спирамицин не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке, пища не влияет на всасывание, что позволяет принимать его внутрь независимо от приёма пищи. Абсорбция спирамицина происходит не только в проксимальных, но и в дистальных отделах ЖКТ.

Биодоступность спирамицина составляет 30-40% (для других макролидов – от 6% у диритромицина и до 50-55% у кларитромицина). Спирамицин в минимальной степени связывается с белками плазмы (18%) по срав-

нению с другими макролидами (от 30% у диритромицина до 92% у рокситромицина), в результате чего >80% спирамицина находится в сыворотке крови в активном состоянии [3]. Кроме того, связывание спирамицина с белками плазмы является непрочным [27], что обеспечивает хорошее проникновение в ткани и является гарантией от лекарственных взаимодействий, обусловленных вытеснением препарата из его связанной с белком формы.

Пиковая концентрация (C_{max}) спирамицина в сыворотке крови развивается в среднем через 3-4 ч после приёма препарата внутрь. Величина C_{max} зависит от дозы: при приёме внутрь 1 г спирамицина она составляет 0,39-1,38 (в среднем, 0,96) мг/л, а при приёме 2 г – 0,89-3,38 (в среднем, 1,65) мг/л [32, 33]. Пиковая концентрация также зависит от способа введения: при внутривенном введении 0,5 г она достигает, в среднем 2,28 мг/л (от 1,54 до 2,88 мг/л) [33]. Период полувыведения спирамицина составляет 4,5-6,5 ч, а у пожилых людей может увеличиваться до 9 ч. Указанная величина периода полувыведения наряду с продолжительным постантибиотическим эффектом спирами-

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры спирамицина и других макролидов [3, 20с изменениями]

	Эритромицин	Кларитромицин	Рокситромицин	Диритромицин	Азитромицин	Спирамицин	Джозамицин	Мидекамицин
Стабильность в кислой среде (при pH < 7)	Низкая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая
Влияние пищи на всасывание	к	Нет	Слабое	й	Слбое	Нет	Нет	Слабое
Биодоступность	30-65%	50-55%	50%	6-14%	4%	30-40%	Нет данных	30-40%
Максимальная (пиковая) концентрация в сыворотке крови (C _{max}), мг/л	1,9-3,8	1,7-1,8	5,4-10,8	0,1-0,5	0,4	0,39-3,38	2,4-3,0	1,3-3,0
Время достижения пиковой концентрации в сыворотке крови (T _{max}), ч	6	2-3	2	4-5	2,5-3	3-4	1-2	0,75-1
Период полувыведения (T _{1/2}), ч	1,5-2,5	3-7	10-12	30-44	55	4,5-6,5*	0,9-2**	0,88
Кратность приема	4	2	1-2	1	1	2-3	2-3	3
Связывание с белками плазмы, %	74	70	96	30	50	18	15	47
Объем распределения (V _d), л	0,9 л/кг	200-300	Нет данных	800	31 л/кг	383-400	~300	Нет данных
Соотношение концентраций «ткань / сыворотка крови»	0,25-3,2	3-30 300***	<1	1,7-40	2-300 950***	4-20	0,3-7,5 до 28***	1,5-6,5
Аккумуляция в нейтрофилах и макрофагах (соотношение концентраций «клетка / внеклеточное пространство»)	2-40	~ 12	14-60	~ 80	40->500	20-30	13-20	Нет данных

* – У пожилых пациентов увеличивается до 9,8 ч

** – У пожилых пациентов увеличивается до 3,5 ч, значительно удлиняется у пациентов с циррозом печени

*** – только в ткани миндалин

Таблица 3. Концентрации спирамицина в тканях и средах организма после приёма внутрь [5]

Ткань/среда	Доза, г/день	Длительность приёма, дни	Время после приёма, ч	Концентрация в ткани/среде, мг/кг, мг/л
Предстательная железа	2	16	12	21
	3	10	240	1,7
Мышцы	2	16	12	27
Кости	1	–	12	5,3
	3	10	240	1,7
Селезёнка	3	10	240	6,8
Печень	3	10	240	5,9
Почки	3	10	240	6,1
Лёгкие	3	2	18	45
	3	10	240	1,5
Бронхиальный секрет	1	2	1	2
	1	2	6	6
Миндалины	3	1	–	29,5

Таблица 4. Фармакокинетика спирамицина (2 г в день) в дыхательных путях [35]

Параметр (ср. значение + станд. откл.)	Сыворотка	Альвеолярные макрофаги	Жидкость, выстилающая альвеолы	Слизистая бронхов
T _{max} , ч	2,8 ± 11	6,3 ± 2,4	5,1 ± 1,8	2,3 ± 2,0
C _{max} , мг/л	2,3 ± 0,06	21,2 ± 3,1	18,9 ± 4,6	0,9 ± 0,8
T _{1/2} , ч	16,3 ± 6,9	18,9 ± 1,7	24,8 ± 2,5	15,7 ± 3,2
ПФК, мг×ч/л	13,6 ± 2,7	354,7 ± 20,9	207,3 ± 14,3	10,8 ± 3,6
Проникновение, %	–	2608 ± 131	1513 ± 94	80 ± 7

цина в отношении стафилококков и пневмококков (4-9 ч) обеспечивают удобный режим применения препарата 2-3 раза в сутки.

Важным достоинством большинства макролидов, в том числе спирамицина, является их способность хорошо проникать в ткани и создавать высокие и длительно сохраняющиеся тканевые концентрации, превышающие таковые в сыворотке крови. Благодаря высокой липофильности спирамицин хорошо проникает во многие ткани и среды организма, что подтверждается относительно большим объемом распределения (V_d) препарата, и создаёт в них концентрации в 4-20 раз выше, чем в сыворотке крови (табл. 3).

Спирамицин способен накапливаться во многих отделах респираторного тракта [33]. Его высокие концентрации, намного превышающие концентрации в крови, определяются как в тканях верхних отделов дыхательных путей – миндалинах, аденоидах, слизистых оболочках придаточных пазух носа, особенно при их воспалении или гиперплазии (от 10 до 40 мг/л)[27], так и в нижних отделах, включая лёгочную ткань (нормальную и ателектазированную), бронхиальный секрет, мокроту.

Несомненно, указанные концентрации в тканях верхних и нижних отделов респираторного тракта значительно превосходят значения МПК спирамицина *in vitro* в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей (тонзиллофарингита, синусита, внебольничной пневмонии).

Примечательно, что период

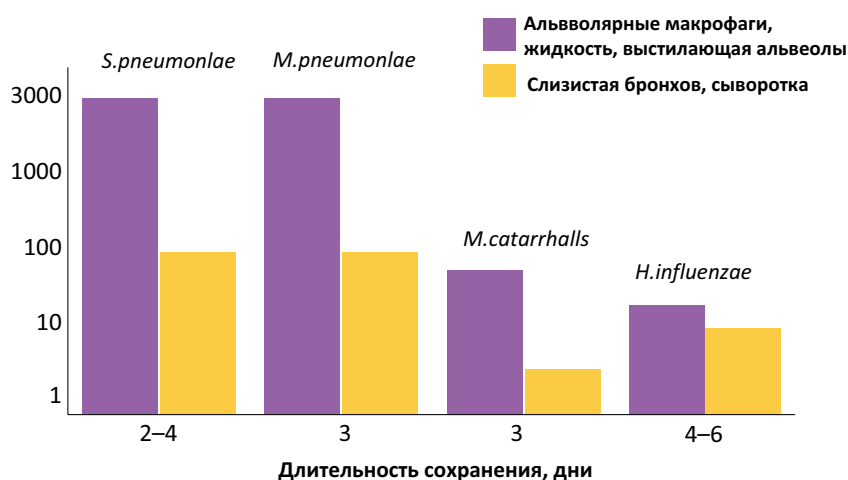


Рисунок 4. Терапевтический индекс спирамицина в отношении респираторных патогенов [35]

полувыведения спирамицина из ткани лёгких составляет 36 ч (для эритромицина – всего 4,9 ч) [34]. При сравнении концентраций спирамицина в лёгочной ткани в интервале от 1 до 10 ч после приёма отмечается нарастание уровня препарата, и даже через 10 суток (240 ч) после приёма спирамицина в ткани лёгких все ещё определяются его концентрации на уровне 1,5 мг/кг [5].

Высокие и стабильные концентрации спирамицина в дыхательных путях во многом обусловлены его благоприятной тканевой фармакокинетикой. Спирамицин хорошо проникает в альвеолярные макрофаги и жидкость, выстилающую альвеолы, создавая концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке и слизистой бронхов. Концентрации спирамицина внутри клеток, в особенности фагоцитарных (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы), превышают концентрации во

внеклеточной среде и сыворотке крови в 20-30 раз [28]. Интересны данные о локальных ФК параметрах (C_{max}, ПФК и T_{1/2}) спирамицина в дыхательных путях и относительно проникновении препарата в альвеолярную жидкость и альвеолярные макрофаги, которые достоверно отражают высокое накопление и длительное сохранение антибиотика в этих структурах (табл. 4) [35].

С повышением дозы спирамицина имеет место пропорциональное увеличение внутриклеточных концентраций препарата. При этом важно, что внутриклеточный спирамицин не подвергается клеточному метаболизму и находится в клетках в активном состоянии [34]. Показательна динамика внутриклеточных концентраций спирамицина в сравнении с эритромицином. Через 3 ч после введения уровень спирамицина в альвеолярных макрофагах и нейтрофилах был ниже, чем эритромицина.

Однако через 24 ч после введения концентрация спирамицина в них достигала очень высокого уровня – около 20 мг/л и сохранялась стабильной через 48 ч после введения, в то время как эритромицин в фагоцитах уже не определялся. Наличие спирамицина в фагоцитарных клетках определялось и через 7 дней после введения препарата. В итоге период полувыведения спирамицина из альвеолярных макрофагов составил 69 ч, а из нейтрофилов – 30 ч, в то время как для эритромицина он в обоих случаях составил 4,2 ч [34].

О высокой активности спирамицина против ведущих возбудителей инфекций дыхательных путей, таких как БГСА, *S. pneumoniae*, *H. influenza* и *M. pneumoniae* можно судить на основании величины терапевтического индекса, который определяют как соотношение концентрации препарата в очаге инфекции и МПК антибиотика в отношении возбудителя инфекции. Обобщённые данные о терапевтическом индексе спирамицина в отношении основных респираторных патогенов представлены на рис. 4 [35].

Кроме того, при курсовом приёме спирамицин создаёт терапевтические концентрации в слюне, дёснах, альвеолярных отростках и слюнных железах. Высокие уровни спирамицина, превосходящие его концентрации в крови, создаются в мышцах и костях, в почках, селезёнке и печени, в воспалительном секрете, экссудате при ожогах. Высокие концентрации отмечаются в предстательной железе, органах и тканях малого таза (фаллопиевы трубы, яичники, миометрий), слизистых наружных половых органов (таблица 5) [36]. Как и другие макролиды, спирамицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, даже при воспалении мозговых оболочек.

Исследование ФК спирамицина при беременности показало, что препарат создаёт высокие концентрации в плаценте и амниотической жидкости, не оказывая при этом никаких неблагоприятных

Таблица 5. Концентрации спирамицина в тканях репродуктивных органов у женщин* [36]

Ткань	Диапазон концентраций, мг/кг
Фаллопиевы трубы	13,3 – 33,3
Яичники	14,72 – 19,12
Слизистая влагалища	5,9 – 15,73
Миометрий	12,3 – 30,8
Шейка матки	4,2 – 12,1

* Пациентки получали по 3 дозы спирамицина (по 6 млн. МЕ) внутрь. Последняя доза принималась за 4-9 ч до операции, при которой получали биоптаты тканей для определения в них концентрации АМП

воздействий на течение беременности, состояние плода и новорождённого ребёнка, в связи с чем он рекомендуется для лечения токсоплазмоза у беременных с целью профилактики инфицирования плода [37, 38]. Особенностью спирамицина также является его способность проникать в грудное молоко.

Приведённые выше фармакодинамические и фармакокинетические особенности спирамицина служат обоснованием возможности его клинического применения при инфекциях дыхательных путей, орофарингеальных инфекциях, бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей, урогенитальном хламидиозе и ряде других инфекций, вызванных «типичными» и «атипичными» бактериями и некоторыми простейшими, в том числе у беременных женщин.

Основным экскретирующим органом для спирамицина является печень. Выведение осуществляется преимущественно через билиарную систему (уровень препарата в желчи примерно в 40 раз превышает его концентрации в сыворотке) и далее со стулом. Часть антибиотика может подвергаться повторной реабсорбции из кишечника. С мочой экскретируется только около 5-15% спирамицина [5]. В отличие от кларитромицина и рокситромицина, дозы которых должны корректироваться при нарушении функции почек (при снижении клиренса креатинина менее 30 и 15 мл/мин соответственно),

при применении спирамицина у пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Спирамицин подвергается лишь незначительному метаболизму в печени. При этом вероятность возникновения токсических проявлений со стороны печени крайне мала, так как в отличие от 14-членных макролидов, 16-членные (в частности спирамицин) метаболизируются без образования нитрозоалкановых форм, обладающих гепатотоксичностью [39]. Таким образом, спирамицин обладает преимуществами с точки зрения безопасности перед 14-членными макролидами даже у пациентов с печёночной недостаточностью, и осторожность при его применении следует соблюдать только у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.

Лекарственные взаимодействия

Метаболизуясь в печени, спирамицин не влияет на активность ферментной системы цитохрома P450, поэтому при его применении отсутствует риск лекарственных взаимодействий, характерных, прежде всего, для 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина и др.). Таким образом, спирамицин может без риска назначаться пациентам с сопутствующими заболеваниями, получающим лечение теофиллином, карбамазепином,

циклоспорином, бромокриптином, дизопирамидом и другими препаратами, которые метаболизируются при участии цитохрома P450. Спирамицин не влияет на ФК дигоксина, варфарина, кортикостероидов и оральных контрацептивов [40]. Для спирамицина описаны только лекарственные взаимодействия с препаратами, содержащими дигидрированные алкалоиды спорыньи (выраженная вазоконстрикция при совместном применении), а также с комбинацией леводопы и карбидопы (увеличение периода полувыведения леводопы) [41]. Таким образом, спирамицин является наиболее безопасным среди макролидов с точки зрения минимального риска возникновения лекарственных взаимодействий.

Безопасность и переносимость спирамицина

По профилю безопасности спирамицин превосходит эритромицин и ряд других 14-членных макролидов: частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) эритромицина – около 20-30%, кларитромицина – 15-30%, не уступая азитромицину и джозамицину (частота НЛР – около 10%) [3].

Наиболее частыми нежелательными реакциями макролидов, которые отмечаются у 15-20% пациентов при лечении эритромицином, и примерно у 5% больных на фоне терапии другими макролидами, являются нарушения со стороны ЖКТ, проявляющиеся болями и неприятными ощущениями в эпигастрии, тошнотой, рвотой, диареей, редко – изменениями вкуса. Диарея в основном связана с прокинетическим эффектом (способностью стимулировать моторику ЖКТ), наиболее выраженным у эритромицина и в меньшей степени у других 14-членных макролидов.

Спирамицин не обладает прокинетической активностью и значительно реже вызывает НЛР со стороны ЖКТ, а также явления

гепатотоксичности [39]. Диспептические и диспепсические расстройства имеют, как правило, слабый и временный характер. При приёме спирамицина описаны единичные случаи развития холестатического гепатита и умеренного повышения активности трансаминаз, в то время как при применении ряда других макролидов (прежде всего эритромицина и кларитромицина) эти нарушения встречаются более часто. Однако не следует назначать спирамицин в комбинации с метронидазолом, так как описаны случаи серьёзной гепатотоксичности при их совместном применении [42].

При внутривенном введении эритромицина или кларитромицина изредка отмечаются нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, нарушения слуха). К редким НЛР макролидов относится и кардиотоксическое действие – удлинение интервала QT на ЭКГ, мерцание и трепетание желудочков, которые также описаны после внутривенного введения эритромицина. Для спирамицина указанные проявления нейро- и кардиотоксичности не характерны.

При применении спирамицина иногда отмечаются парестезии и гипестезии конечностей и периоральной области, онемение кончика языка и пальцев рук, причём чаще у женщин; как правило, эти НЛР не требуют прекращения терапии препаратом [43]. В некоторых случаях может наблюдаться слабая транзиторная неспецифическая эритема [44]. Истинно аллергические реакции на спирамицин в виде сыпей, васкулитов, эозинофилии, тромбоцитопении возникают очень редко.

По данным многоцентрового исследования спирамицина в России, общая частота развития НЛР составила 10,1%. Наиболее часто отмечалось онемение кончика языка и пальцев рук – у 2,9% больных. Кожный зуд наблюдался у 1,9%, боли в эпигастрии и диарея у 1,4%, тошнота и сердцебиение у

1% и металлический вкус во рту у 0,5% пациентов [45].

Безопасность спирамицина при применении у беременных женщин

Особое значение имеет доказанная более чем 50-летним опытом клинического применения безопасность терапии спирамицином инфекций на любых сроках беременности. Одной из самых обширных баз данных по безопасности макролидов у беременных, включая спирамицин, является Венгерская наблюдательная система по врождённым аномалиям развития (HCCSCA) [46]. При анализе данных HCCSCA в исследовании типа «случай-контроль» у женщин, получавших терапию эритромицином, спирамицином, рокситромицином, олеандомицином или джозамицином во время беременности, не было выявлено статистически значимого повышения частоты встречаемости аномалий развития при применении всех указанных макролидов, за исключением олеандомицина, который приводил к троекратному повышению риска рождения незрелого плода [46, 47]. При применении эритромицина на любых сроках беременности была отмечена тенденция к повышению риска возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы (отношение шансов – ОШ = 1,6; 95% доверительный интервал – ДИ = 1,1-2,4), но вследствие малого числа зарегистрированных случаев терапии эритромицином на ранних сроках беременности, данный показатель оказался статистически незначимым [47].

Опубликованные в 2005 г. результаты повторного исследования потенциальной тератогенности эритромицина потребовали серьёзного пересмотра существовавших ранее представлений о безопасности различных макролидов во время беременности [48]. Эритромицин использовался в клинической практике более 60 лет, и рассматривался как один из наиболее хорошо из-

ученных и безопасных антибиотиков, в том числе и у беременных женщин. Однако, при анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости (Swedish Medical Birth Registry – SMBR) за период с июля 1995 г. по конец 2002 г. (677 028 детей, 666 046 родов), оказалось, что у детей, чьи матери принимали эритромицин на ранних сроках беременности (3 546 детей), отмечался повышенный риск возникновения врождённых аномалий развития (ОШ = 1,24; 95%ДИ = 1,01-1,51). Увеличение риска было обусловлено повышением частоты возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы (ОШ = 1,92; 95% ДИ = 1,37-2,68). Кроме того, было выявлено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорождённых, матери которых принимали эритромицин на ранних сроках беременности (относительный риск – ОР = 3,0; 95% ДИ = 1,1-8,5) [48].

Тератогенное действие эритромицина предположительно связано с воздействием его на специфические калиевые каналы (IKr) в сердце, кодируемые геном человека hERG (human ether a-go-go related gene), которые играют важную роль в регуляции сердечного ритма в периоде раннего эмбриогенеза, ещё до того, как завершены процессы иннервации в сердце (на 5-9 неделе беременности). В исследованиях *in vitro* показано, что среди макролидов наиболее выраженной способностью воздействия на IKr-каналы обладают кларитромицин, рокситромицин, эритромицин, джозамицин и олеандомицин. Подобные эффекты не описаны у спирамицина и азитромицина [49].

Показания к назначению спирамицина в клинической практике

Спирамицин применяется в клинической практике при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, при стоматологических, некоторых урогенитальных и кожных инфекциях, токсоплазмозе, а также при лечении криптоспориоза у пациен-

тов с иммунодефицитом. В ряде стран спирамицин применяется для санации носителей менингококка и назначается профилактически после контакта с больным менингококковым менингитом. Кроме того, спирамицин используется для профилактики ревматизма у пациентов с аллергией на пенициллин и для лечения бактерионосительства возбудителей коклюша и дифтерии [1].

За более чем 50-летний период использования в клинической практике спирамицин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный антибиотик при применении у различных категорий пациентов, в том числе у детей, беременных женщин, пожилых пациентов. Клиническая эффективность и безопасность препарата подтверждена в многочисленных сравнительных и несравнительных исследованиях при различных инфекциях.

Учитывая высокую безопасность спирамицина, существует очень мало противопоказаний к его назначению [41], а именно: гиперчувствительность к спирамицину, что встречается крайне редко; детский возраст (только для в/в лекарственной формы); кормление грудью. С осторожностью следует назначать спирамицин пациентам с обструкцией желчных протоков или печёночной недостаточностью.

Опыт применения спирамицина при различных инфекциях

Общеизвестно, что наиболее частыми в структуре инфекционной патологии человека являются острые инфекции дыхательных путей, начиная от банальной «простуды» и заканчивая случаями внебольничной пневмонии. Эти же нозологии являются основной причиной обращений пациентов за медицинской помощью и назначения АМП, среди которых макролиды должны занимать далеко не последнее место.

Переоценке роли макролидов при инфекциях дыхательных путей также способствовало накопле-

ние информации о роли бактериальных возбудителей, в том числе «атипичных», при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ), остром бронхите и ларинготрахеите, которые традиционно считались инфекциями исключительно вирусной природы. Оказалось, что частота инфекции, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* при острых респираторных инфекциях составляет, в среднем, до 10% во внеэпидемический период и может достигать 25-50% во время эпидемических вспышек [50]. Кроме того, показано, что при сохранении кашля более 10-14 дней при ОРЗ у взрослых пациентов частота выделения *B. pertussis* достигает 10-20% [51]. Хотя подобные инфекции не являются жизнеугрожающими, тем не менее, они вызывают значительный дискомфорт у пациентов, а также приводят к существенным экономическим потерям, связанным с пребыванием пациентов на больничном листе. Несомненно, препаратами выбора при лечении инфекций дыхательных путей, предположительно вызванных *B. pertussis* и «атипичными» возбудителями (хламидиями и микоплазмами), являются макролиды.

Высокая эффективность макролидов, не уступающая таковой β-активностью в отношении ключевых возбудителей, как «типичных», так и «атипичных» вызвана:

- оптимальными фармакокинетическими параметрами
- отсутствием перекрёстной аллергии к β-наличием уникальных неантимикробных эффектов (противовоспалительного, иммуномодулирующего).

Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности спирамицина (3 млн. ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней) и амоксициллина (500 мг 3 раза в день в течение 7 дней) при лечении острых внебольничных инфекций верхних дыхательных путей у

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства РОВАМИЦИН®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 22.04.2013 г. №384

Торговое название

Ровамицин*

Международное непатентованное название

Спирамицин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - спирамицин 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ,

вспомогательные вещества: кремний коллоидный безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая,

состав оболочки: титана диоксид (E171), макрогол 6000, гипромеллоза

Описание

- Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне
- Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Макролиды. Спирамицин
Код АТХ J01FA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи не влияет на всасывание спирамицина.

Распределение

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина максимальные концентрации в плазме составляют 3.3 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.

Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание белков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень вы-



сокое (легкие: от 20 до 60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г лекарственного вещества остается в селезенке, печени и почках. Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах). В организме человека концентрации лекарственного вещества в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие макролида на внутриклеточные бактерии.

Метаболизм

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически неизвестные, но активные метаболиты.

Выведение

- с мочой: 10% принятой дозы.

- выведение с желчью очень высокое: концентрации в 15-40 раз выше, чем концентрации в плазме.

- существенное количество спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

Фармакодинамика

Спектр антимикробного действия

Критические концентрации, различающие восприимчивые штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штаммы от резистентных штаммов, представлены далее:
 $S \leq 1$ мкг/л и $R > 4$ мкг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых видов может варьировать в географическом отношении и с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную информацию о распространенности резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости бактериального штамма к данному антибиотику.

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Toxoplasma gondii* *in vitro* и *in vivo*.

* Частота резистентности метициллина составляет приблизительно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается, главным образом, в больничных условиях.

Показания к применению

Терапевтические показания основаны на антибактериальной активности и фармакокинетических свойствах спирамицина. Показания представлены с учетом как клинических исследований, выполненных по данному лекарственному препарату, так и его места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к лекарственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А, в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик данных инфекций использование макролидов показано, когда лечение бета-лактамом невозможно
- суперинфекции острого бронхита
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония у субъектов:
 - без факторов риска
 - без тяжелых клинических симптомов
 - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию.

При наличии подозрения на атипичную пневмонию, использование макролидов уместно независимо от тяжести заболевания и анамнеза.

- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, эктима, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспаление), эритразма

- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихорадки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации в отношении надлежащего использования антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Пациентам с нормальной почечной функцией:

Взрослые: внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по 1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.

Дети старше 6 лет: 1.5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.

Профилактика менингококкового менингита: для взрослых 3 миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в течение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они применяются только у взрослых.

Пациентам с почечной недостаточностью:

Корректировка дозы не требуется.

Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Побочные действия

- боль в желудке, тошнота, рвота, диарея
- высыпания, крапивница, зуд

Редко

- преходящая парестезия

Очень редко

- псевдомембранозный колит
- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Особые указания»)
- отклонение от нормы функциональных проб печени
- случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»).

Противопоказания

повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата период лактации

Лекарственные взаимодействия

Комбинации, которое необходимо принимать во внимание:

- Леводопа (в сочетании с карбидолой);

ингибирование абсорбции карбидопы с пониженными концентрациями леводопы в плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования леводопы.

Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (международное нормализованное отношение)

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной активности перорального антикоагулянтного средства у пациентов, проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, помимо того, являются факторами риска. При данных обстоятельствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО. Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени причастны к этому, особенно: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникает генерализованная эритема и пустулы, сопровождающиеся лихорадочным состоянием, следует заподозрить острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Побочные действия»). При возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде монотерапии или в комбинации противопоказано.

Использование таблеток для лечения детей младше 6 лет противопоказано в связи с риском случайного удушья.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет необходимости корректировать дозу для пациентов с почечной недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось в отношении пациентов с недостаточностью глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения данных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

Беременность и период лактации

Использование спирамицина может рассматриваться во время беременности при необходимости. На сегодняшний день широкое использование спирамицина во время беременности не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия, оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделяются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

Симптомы: не известно ни о каких токсичных дозах для спирамицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, являются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных, леченых высокими дозами спирамицина, а также после внутривенного введения спирамицина у пациентов с риском удлинения интервала QT. В случае передозировки спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалиемия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахикардию).

Лечение: специфического антидота нет. Рекомендуется симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ – 4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Фамар Лион, Франция

Адрес местонахождения: 29, avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint Genis Laval, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санofi-Авентис Франция, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

взрослых пациентов была отмечена эквивалентная эффективность и переносимость обоих АМП [53]. Клиническая эффективность терапии составила 88,9% в группе спирамицина и 83,3% в группе амоксициллина, нежелательные явления отмечены у 2 и у 1 пациентов, соответственно.

В клинических исследованиях у пациентов (взрослых и детей) с острым стрептококковым тонзиллофарингитом спирамицин показал равную клиническую и микробиологическую эффективность, а также аналогичную или лучшую переносимость (по частоте НЛР) и комплаентность пациентов при применении 8-, 7- и 5-дневным курсами, по сравнению с феноксиметилпенициллином, назначавшемся в течение 10, 7 и 7 дней соответственно [54, 55, 56]. Примечательно, что в двух из этих исследований [54, 56] клиническая и микробиологическая эффективность спирамицина была несколько ниже (различия недостоверны) на момент окончания лечения. Однако при контрольном обследовании пациентов через 2 или 4 недели после завершения терапии оказалось, что по клинической и микробиологической эффективности спирамицин не только не уступает, но даже превосходит препарат сравнения, так как в группах пациентов, получавших лечение феноксиметилпенициллином, отмечались случаи рецидивов или реинфекции БГСА.

Эффективность и безопасность применения спирамицина при тонзиллофарингитах сравнивалась не только с феноксиметилпенициллином, но и с эритромицином. В одном из исследований были показаны достоверные преимущества спирамицина как по эффективности (97,9% vs 82,7%), так и по безопасности (4% vs 14% НЛР) [57], в другом – одинаковая клиническая эффективность (>90%) и достоверные преимущества спирамицина по частоте возникновения НЛР (3% vs 21%) [58].

В то же время, следует помнить, что на сегодняшний день стандартным режимом лечения стреп-

тококкового тонзиллофарингита является назначение 10-дневного курса терапии для всех рекомендованных препаратов, кроме азитромицина и дюранных форм пенициллина [59]. Таким образом, 10-дневный курс спирамицина может рассматриваться как эффективная и безопасная альтернативная терапия препаратам пенициллинового ряда и другим макролидам при лечении стрептококкового тонзиллофарингита, особенно у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин.

В литературе также встречаются сообщения о достаточно высокой эффективности спирамицина при остром среднем отите [60], бактериальном синусите [61, 62], различной инфекционной патологии ЛОР-органов [63], сравнимой с таковой амоксициллина/клавуланата [60], доксициклина [61] и аминопенициллинов [62], и заметно превосходящей эффективность эритромицина и ко-тримоксазола [62]. Принимая во внимание относительно небольшое число пациентов, получавших спирамицин в перечисленных исследованиях (от 20 до 69 больных), необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки эффективности и безопасности спирамицина при указанных нозологиях.

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

В двух рандомизированных клинических исследованиях, включавших почти 200 пациентов с ВП и обострениями хронического бронхита, была показана сопоставимая эффективность спирамицина и кларитромицина [64, 65]. Кроме того, эффективность спирамицина у пациентов с обострениями хронического бронхита подтверждается успешным опытом его применения при данной нозологии в ряде центров [66, 67, 68]. Однако, в принятые на сегодняшний день в России рекомендации по ведению пациентов с инфекционными обострениями ХОБЛ [69], включены только два

макролида – кларитромицин и азитромицин (как наиболее активные *in vitro* против гемофильной палочки). В то же время результаты клинических исследований позволяют предположить, что клиническая эффективность спирамицина у пациентов с инфекционными обострениями ХОБЛ может быть выше прогнозируемой на основании данных *in vitro* («парадокс спирамицина»). Соответственно, необходимы дальнейшие исследования для определения места спирамицина в лечении инфекционных обострений ХОБЛ.

Одним из основных показаний для применения спирамицина в клинической практике является лечение внебольничной пневмонии (ВП). Современные клинические руководства по ведению пациентов с ВП в качестве «базовых» АМП при данной нозологии рекомендуют β-лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны (ФХ). При этом, до настоящего времени не удалось доказать преимуществ какого-либо из этих трёх классов АМП, за исключением случаев легионеллезной ВП, когда β-лактамы достоверно уступают по эффективности макролидам и респираторным ФХ [70, 71].

При ВП макролиды могут применяться: в виде монотерапии (при легкой форме у пациентов без факторов риска) или в комбинации с β-лактамами. Считается оправданным назначение макролидов в сочетании с β-лактамами у госпитализированных пациентов [72, 73, 74], которое рекомендуется всеми современными руководствами, в том числе и последними российскими «Практическими рекомендациями» по ВП, 2010 г. [75]. Было показано, что макролиды при раннем совместном назначении с β-лактамами у госпитализированных пациентов приводят к достоверному уменьшению длительности пребывания пациентов в стационаре (в среднем на 2,5 дня), чем при монотерапии β-лактамами или при позднем назначении макролидов [76].

Таким образом, современные рекомендации предусматривают

использование макролидов для терапии ВП, как в амбулаторных условиях, так и у госпитализированных пациентов, как при лёгком, так и при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания. Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на ВП, вызванную «атипичными» микроорганизмами (микоплазмы, хламидии), легионеллезную пневмонию. Предпочтение следует отдавать макролидам с улучшенными ФК характеристиками и возможностью внутривенного введения (кларитромицин, азитромицин, спирамицин).

Спирамицин может безопасно применяться в монотерапии или в комбинации с β -лактамами для лечения ВП у беременных женщин, которым противопоказаны респираторные фторхинолоны и кларитромицин и не стоит назначать эритромицин [77].

По результатам лечения 367 пациентов с ВП в России клиническая эффективность спирамицина составила 90-100%, микробиологическая (эрадикация возбудителя) – 82-93%, частота НЛР (лёгкой и средней степени тяжести) – 10% [78]. Результаты лечения ВП спирамицином врачи оценили как хорошие (90% случаев) и удовлетворительные (5,7%), неудовлетворительными результаты были признаны только в 4,3% случаев [45]. Таким образом, спирамицин может рассматриваться как эффективный и безопасный макролид для лечения взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

Урогенитальные инфекции

Учитывая высокую активность спирамицина в отношении атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др.) и высокие концентрации препарата в органах репродуктивной системы большой интерес представляет его применение при урогенитальных инфекциях.

В контролируемых исследованиях при хламидийных цервицитах выявлено, что спирамицин, в дозе

1 г два раза в день 14-дневным курсом, не уступает по эффективности доксицилину [43]. Высокая эффективность спирамицина (3 млн. ЕД 3 раза в сутки 10 дней) была продемонстрирована при урогенитальном хламидиозе у мужчин, небеременных и беременных женщин [79-81].

Токсоплазмоз

Спирамицин является одним из немногих антимикробных препаратов, которые могут быть использованы при токсоплазмозе во время беременности. Основой терапии является тот факт, что спирамицин накапливается в плаценте в концентрации в 5 раз превышающей его концентрацию в крови, что позволяет достичь эрадикации инфекции [82]. Кроме того, спирамицин отличается доказанной безопасностью во время беременности, а его эффективность подтверждена как на моделях токсоплазмоза у животных, так и результатами исследований у беременных женщин.

Спирамицин является первым из макролидных антибиотиков, применённым для лечения токсоплазмоза у беременных [83]. По современным рекомендациям, при подтверждённом токсоплазмозе у беременных, но недоказанном поражении плода спирамицин должен применяться в дозе 3 млн МЕ 3 раза в день на протяжении всей беременности [84]. При этом вероятность инфицирования плода снижается на 60% [85]. При тяжёлых формах токсоплазмоза (например, при энцефалите), а также в случае инфицирования плода его необходимо использовать в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином.

Другие инфекции

Спирамицин отличается высокой эффективностью при лечении инфекций кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными к нему возбудителями (стафилококками и стрептококками). Кроме того, он широко применяется для профилактики и лечения инфекций в стоматологии, в частности, периодонтита [87].

Спирамицин является единственным из макролидов, эффективность которого доказана при кишечном криптоспориозе, вызываемом простейшими из рода *Cryptosporidium*. Применение спирамицина по 9 млн МЕ в день внутрь от одной до нескольких недель приводит к значительному улучшению состояния больных и эрадикации ооцист криптоспоридий [88].

Опыт применения спирамицина для лечения инфекций у детей

Пероральный спирамицин может с успехом применяться не только для лечения взрослых пациентов, но и в терапии аналогичных форм инфекционной патологии у детей.

Российскими авторами продемонстрирована высокая эффективность (92,5-100%), безопасность и хорошая переносимость спирамицина при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов (отит, синусит, тонзиллофарингит, бронхит, пневмония) у детей разных возрастных групп [89-93]. Поскольку у детей с ВП инфекция часто вызвана «атипичными» возбудителями (в частности, *M. pneumoniae*) применение макролидов в качестве препаратов «первой линии» терапии является вполне обоснованным. Спирамицин продемонстрировал высокую эффективность у детей с ВП, как в клинических исследованиях, так и в реальной практике [94, 95].

Заключение

Благодаря особенностям спектра активности и фармакокинетики, безопасности и эффективности, подтверждённым более чем полувековым опытом клинического применения, спирамицин может и должен занимать достойное место среди других макролидов в современной клинической практике. ■

Список литературы находится в редакции

Клинические маски иммунодефицитных состояний



Скороходкина О.В.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, г. Казань

Известно, что иммунитет – это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям (А.А. Ярилин, 2010). Таким образом, основной функцией иммунной системы является первоначальное распознавание, а в последующем удаление из организма генетически чужеродных объектов – антигенов и реализуется она посредством включения механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. При этом, следует отметить, что обе системы иммунитета находятся в постоянном взаимодействии.

Система врожденного иммунитета включает механические барьеры (кожа, слизистые, мерцательный эпителий бронхов и др.), т.е. любые структуры, которые механическим путем препятствуют попаданию чужеродного объекта во внутреннюю среду организма, гуморальные факторы (система комплемента, бактерицидные пептиды и др.), а также клеточные механизмы, подразумевающие прежде всего фагоцитоз.

Система адаптивного иммунитета – это собственно иммунный ответ гуморального или клеточного типа.

Имунодефициты – это снижение количественных показателей и (или) функциональной активности основных компонентов иммунной системы, ведущее к нарушению защиты организма от микробов и проявляющееся

повышенной инфекционной заболеваемостью.

Традиционно, все иммунодефициты классифицируются на первичные и вторичные.

Первичные иммунодефициты (ПИД) подразумевают врожденные нарушения иммунной системы, обусловленные генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы и, в зависимости от того, какое звено иммунной системы повреждено, подразделяются на первичные иммунодефициты, связанные с нарушением факторов врожденного иммунитета, гуморального или клеточного звена иммунного ответа, либо комбинированные формы.

В клинической картине первичного иммунодефицита выделяют пять основных синдромов: инфекционный, лимфопроли-

феративный, аутоиммунный, атопический и опухолевый. Однако безусловно ведущее место среди них занимает инфекционный синдром, наблюдающийся у подавляющего числа больных с первичными иммунодефицитами и особенности течения которого, позволяют врачу при обследовании пациента заподозрить наличие иммунодефицитного состояния. Европейским обществом по изучению иммунодефицитов были сформулированы конкретные клинические признаки инфекционного синдрома у больных с первичными иммунодефицитами, которые помогают врачу своевременно поставить диагноз:

- частая заболеваемость отитами (не менее 8 раз в течение года);
- несколько подтвержденных серьезных синуситов

(не менее 4–6 раз в течение года);

- не менее двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис;
- отставание грудного ребенка в росте и массе тела;
- потребность в длительной антибиотикотерапии для купирования инфекции до 2 мес. или более;
- семейный анамнез в плане наличия первичных иммунодефицитов и т.д.

Соответственно, владея данной информацией, врач уже на стадии сбора анамнеза, анализа истории заболевания может поставить предварительный диагноз первичного иммунодефицита, что является основанием для проведения у пациента дальнейших диагностических мероприятий, в том числе и иммунологического обследования. Следует отметить, что поскольку первичные иммунодефициты обусловлены генетическими дефектами, обычно они манифестируют в детском возрасте.

Синдром вторичной иммунной недостаточности (ВИН) – это нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых и характеризующиеся хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, торпидными к традиционной стандартной терапии.

К сожалению, на сегодняшний день нет общепринятой классификации синдрома вторичной иммунной недостаточности. Представляет интерес классификация А.А. Ярилина (2010 г.):

ВИН, обусловленные гибелью иммуноцитов:

- радиационные иммунодефициты;
- иммуносупрессивная лекарственная терапия;
- нетрадиционная гибель лимфоцитов (при ряде инфекционных заболеваний бактериальной или вирусной этиологии).

ВИН, обусловленные функциональными нарушениями лимфоцитов:

- опухоли;
- повышение внутриклеточного цАМФ (аденозин, глюкокортикоиды, некоторые лекарственные препараты);
- дефицит гормона тимуса (тимулина).

Физиологические иммунодефициты:

- раннего постнатального возраста;
- при старении;
- иммунодефициты при стрессе.

Действие факторов внешней среды:

- естественные (неблагоприятные климатические условия, дефицит или повышенное содержание природных факторов (микроэлементов и др.);
- антропогенные (загрязнение среды обитания химическими веществами, радионуклидами и др.).

Но, наиболее часто используемой в клинической практике является классификация, которая подразумевает следующие формы синдрома вторичной иммунной недостаточности:

Приобретенная форма, в т.ч. СПИД;

Индукционная форма, развивающаяся вследствие конкретных причин (рентгеновское излучение, длительное применение высоких доз глюкокортикоидов и др.); иммунодефициты, которые развиваются вторично по отношению к основному заболеванию (сахарный диабет; заболевания печени, почек; злокачественные новообразования и др.);

Спонтанная форма, когда явная причина развития иммунной недостаточности отсутствует.

Необходимо отметить, что зарубежные классификации в целом не противоречат обсуждаемым нами классификациям.

Подобно тому, как нами были

приведены клинические признаки ПИД, в настоящее время также сформулированы клинические признаки и синдром вторичной иммунной недостаточности:

- частые рецидивирующие хронические бронхиты в сочетании с заболеваниями ЛОР-органов: гнойные синуситы и отиты;
- частые рецидивирующие заболевания кожи и подкожной клетчатки;
- рецидивирующие герпесвирусные инфекции различной локализации;
- пневмонии (более 2 случаев в год);
- лимфаденопатия;
- лихорадка неясного генеза;
- частые ОРВИ (более 5 эпизодов в год);
- генерализованные инфекции (сепсис, менингит) и др.

Важно отметить, что при наличии у пациентов с ВИН тех или иных проявлений инфекционного синдрома, как правило, наблюдается отсутствие клинически значимого эффекта от адекватно проводимой стандартной терапии.

Детальный анализ особенностей клинического течения тех или иных проявлений инфекционного синдрома часто позволяет врачу, уже на стадии сбора анамнеза, заподозрить конкретный дефект того или иного звена иммунной системы. Так, собирая анамнез и анализируя историю заболевания, медицинскую документацию пациента с подозрением на иммунодефицит, мы можем обратить внимание на то, что при дефекте гуморального звена иммунного ответа инфекционные осложнения зачастую проявляются инфекциями дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. При этом типичными видами возбудителей будет являться гноеродная флора, а вот вирусные инфекции, злокачественные новообразования наблюдаются значительно реже. В свою оче-

редь, при наличии дефекта клеточного звена иммунного ответа преобладающими будут, например, вирусные инфекции, а бактериальные инфекции протекают без особенностей и т.д.

Кроме того, заподозрить наличие иммунодефицита возможно и при анализе рутинных лабораторных методов исследования, тем более, что исследования иммунного статуса не всегда доступны, как для пациента, так и для ряда клинических учреждений. Даже самое обычное исследование крови может дать обширную информацию в отношении наличия иммунодефицита у больного. Так, при анализе показателей лейкоформулы (общий анализ крови) необходимо обратить внимание на количество нейтрофилов и лимфоцитов, рассчитать их абсолютные величины, и, если у пациента обнаруживается лимфопения, и при этом есть соответствующие клинические проявления инфекционного синдрома, это является показанием для проведения более углубленного обследования с назначением исследования иммунного статуса.

Затрагивая основные проблемы выявления синдрома вторичной иммунной недостаточности в клинике, важно отметить ряд объективных трудностей: отсутствие лабораторий клинической иммунологии и трудности в оценке получаемых результатов; отсутствие общепринятой классификации и унифицированных подходов к назначению иммуномодуляторов. На этом фоне вырисовывается не менее важная проблема – это не столько гипердиагностика синдрома вторичной иммунной недостаточности, сколько гиподиагностика данного состояния. До настоящего времени в нашей практике встречаются пациенты, которые с детского возраста многократно проходят лечение в различных клиниках по поводу достаточно тяжелых

состояний, получают активное лечение, имеют многолетние истории болезни, а диагноз иммунодефицита, являющийся причиной проявления этих состояний, выставляется спустя длительное время от момента дебюта. Таким образом, если врач встречается в своей практике пациентов (особенно детей) с проявлениями инфекционного синдрома (признаки которого мы обсуждали ранее), необходимо подумать о наличии иммунодефицита и назначить соответствующее обследование.

Диагноз ВИН предусматривает наличие симптомокомплекса, свидетельствующего о снижении функции иммунной системы, имеющего клинические и лабораторные признаки и требующего включения в комплексную терапию иммуномодуляторов.

Согласно современной классификации иммуномодуляторов, в настоящее время выделяют несколько групп иммуностропных препаратов: иммуномодуляторы микробного происхождения, тимические факторы, иммуномодуляторы костно-мозгового происхождения, цитокины, нуклеиновые кислоты и химически чистые. Отдельную группу составляют иммуноглобулиновые препараты. Однако, прошедшая относительно недавно Конференция по изучению перспективных подходов к разработке иммуномодуляции в лечении инфекционных заболеваний определила следующие тезисы: «Иммуномодуляторы возможно не в состоянии вылечить непосредственно болезнь, но могут быть эффективными в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами. При этом большинство антимикробных агентов, которые совершили революцию в лечении инфекционных заболеваний в последние десятилетия, получены от бак-

териальных продуктов». Поэтому в настоящее время пристальное внимание исследователей привлечено именно к группе иммуномодуляторов микробного происхождения, которые сами по себе классифицируются на три группы (И.Г. Козлов, 2005):

Лизаты микроорганизмов:

- полипатогенные (ИРС-19, имудон, бронхомунал);
- монопатогенные (рузам, постеризан).

Частично очищенные компоненты:

- липополисахариды (продигиозан, пирогенал);
- пептидогликаны (рибомунил, иммуномакс);
- рибосомы (рибомунил);
- нуклеиновые кислоты (нуклеинат натрия).

Минимальные биологически активные фрагменты:

- глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП (ликопид);
- CpG олигонуклеотиды (промун, ваксиммун).

ГМДП является минимальным биологически активным компонентом пептидогликанов, входящих в состав клеточной стенки всех бактерий. Рецептором для ГМДП является PRR-NOD2. Препарат Ликопид зарегистрирован в ряде стран, в том числе и в России и, согласно инструкции по применению препарата он может быть применен в терапии хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей, острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей, для лечения и профилактики гнойно-септических послеоперационных осложнений и др.

На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих об эффективности препарата. В ходе одного исследования, проводившегося в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, была изучена эффек-

тивность Ликопида в профилактике сезонной заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у взрослых. В исследовании участвовало 150 человек – работников коксохимического производства Н. Тагила. Критериями включения пациентов в слепое плацебо-контролируемое исследование являлись: 4 и более эпизодов респираторных инфекций в год, ремиссия на момент приема испытуемого препарата, непрерывный стаж работы на вредном производстве не менее 5 лет. Ликопид был назначен пациентам в дозе 3 мг в течение 10 дней. Критериями эффективности явились: частота эпизодов респираторных инфекций в течение года после проведенного лечения.

Анализ полученных результатов показал, что после проведенного лечения у 31% пациентов количество эпизодов респираторных инфекций в течение года снизилось до 1–2 эпизодов, а у 63% эпизодов ОРИ зафиксировано не было. Таким образом, значимый эффект лечения при применении Ликопида был достигнут у подавляющего числа пациентов (94%).

Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 52 пациента с хроническим необструктивным бронхитом. Терапия Ликопидом добавлялась к стандартной терапии с применением: антибиотиков (ХБ в стадии обострения), отхаркивающих препаратов, физиотерапевтического лечения, единой симптоматической терапии.

Критериями эффективности явились: длительность ремиссии, которую оценивали в баллах; динамика клинических проявлений, а также динамика иммунологических показателей. Результаты исследования показали, что включение в комплексную терапию больных препарата

Ликопид приводило к достоверному удлинению ремиссии заболевания у 76% больных, при этом наблюдалось увеличение уровня секреторного иммуноглобулина А в бронхиальном секрете.

Опираясь на представленные литературные данные нами было проведено собственное исследование, направленное на выявление синдрома вторичной иммунной недостаточности у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, и возможности его иммунокоррекции Ликопидом.

В исследовании участвовали 75 пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении Республиканской клинической больницы Республики Татарстан. Всем пациентам исходно был проведен полный набор общеклинических методов исследований (лабораторных и инструментальных) согласно стандартам диагностики указанных заболеваний. Оценивалось наличие и особенности течения инфекционного синдрома: эпизоды обострения хронического гнойного бронхита более 2 раз в год; сопутствующий хронический гнойный синусит, рецидивирующие пневмонии, учитывалось возникновение более пяти рецидивирующих респираторных инфекций в год и др. Кроме того, определялись параметры иммунного статуса: фенотипирование популяций и субпопуляций лимфоцитов, уровень Ig А,М,С, показатели фагоцитоза.

Анализ полученных результатов показал, что у 28 пациентов (37,3%) были выявлены клинические признаки синдрома вторичной иммунной недостаточности, из них: 13 – пациенты с БА и 15 пациентов с ХОБЛ. Проведенное иммунологическое исследование выявило у 35,7% больных относительную или абсолютную лимфопению, у 13,4%

пациентов гипогамма-глобулинемию или несоответствие уровня сывороточных иммуноглобулинов стадии и активности воспалительного процесса и у 89,3% больных нарушение функциональной активности фагоцитов. Совокупность клинико-иммунологических данных указанной группы больных позволила поставить диагноз «ВИН с преимущественным нарушением фагоцитарного звена иммунной системы» и в комплексную терапию заболеваний включить иммуностропный препарат Ликопид в дозе 10 мг в сутки в течение 10 дней. При этом было оценено влияние терапии на течение острого воспалительного процесса. Кроме того, проводилась оценка эффективности терапии и при динамическом наблюдении больных через месяц.

Таким образом, к концу курса проводимой терапии клиническое состояние пациентов явно улучшилось: снизилась потребность в бронхолитиках, уменьшилось количество отделяемой мокроты, улучшились показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Параллельно с положительной динамикой клинической симптоматики, наблюдались и позитивные сдвиги в показателях иммунного статуса. Так, отмечалось увеличение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа уже к концу 10-го дня лечения, причем достигнутый эффект сохранялся в течение последующего месяца наблюдения больных. Таким образом на основании полученных данных нами были сделаны следующие выводы:

У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ в сочетании с ВИН в большинстве случаев выявляются нарушения со стороны фагоцитарного звена иммунитета.

Включение Ликопида в комплексное лечение этих больных приводит к эффективной коррекции ВИН. ■

Ликопид®

таблетки 1 мг

Показания к применению

Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натошак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Профилактика:

Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38°С) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукраизомалятазы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°С), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°С). При повышении температуры тела больше 38,0°С возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг.
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

PK-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:

ТОО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57

E-mail: extra5@inbox.ru

тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»
117897, Москва, ул. Мельнико-Матвеев, 18/10
t/c/p: +7 (495) 3307456
peptek@peptek.ru www.peptek.ru

Амоксиклав Квиктаб – форма имеет значение!



Богун Л.В.

Кафедра терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков

Амоксициллин/клавуланат является антибиотиком широкого спектра действия, который применяется в клинике уже более 25 лет для лечения широкого круга внебольничных инфекций. Идея о том, что бета-лактамы могут ингибировать бета-лактамазы, возникла еще в 1956 году, но первый ингибитор бета-лактамаз – клавулановая кислота был получен из культуры *Streptomyces clavuligeris* только в начале 70-х годов [1].

Клавулановая кислота, как и полученные впоследствии другие ингибиторы бета-лактамаз (тазобактам, сульбактам), благодаря наличию в своей структуре бета-лактаминового кольца образуют стабильный комплекс с бета-лактамазой бактерий, что приводит к необратимому подавлению активности фермента и тем самым предотвращает инактивацию антибиотика (табл. 1) [2, 3]. Кроме того, клавулановая кислота является слабым индуктором синтеза хромосомных бета-лактамаз, что обуславливает низкие темпы роста резистентности микроорганизмов к препарату [4].

В 1981 г. в клинической практике появился комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту, – первый антибиотик широкого спектра действия для перорального приема, обладающий активностью в отношении бета-лактамазопродуцирующих патогенов. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой позволила не только сохранить активность амоксициллина в отношении β -лактамазонегативных штаммов, но и восстановить его активность в отношении продуцентов

бета-лактамаз (*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*). Кроме того, данная комбинация расширила спектр активности за счет действия на ряд грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella spp.* и др.) и анаэроб *Bacteroides fragilis*, большинство штаммов которого продуцирует бета-лактамазы (табл. 2) [5, 6].

Многочисленные клинические исследования доказали эффективность АМО/КК при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, мягких тканей, вызванных бета-лактамазопродуцирующими патогенами, а также при таких заболеваниях, как гонорея и шанкрод [7].

К концу 2002 г. АМО/КК был доступен в различных дозировках более чем в 150 странах мира [8].

Первоначальная дозировка АМО/КК для взрослых составляла 250 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата) плюс 125 мг клавулановой кислоты (в виде клавуланата калия), что требовало трехкратного приема препарата в сутки [9]. В последующие годы появилась тенденция к увеличению соотношения амоксициллин/клавулановая кислота, отражающая

необходимость назначения более высоких доз амоксициллина при лечении тяжелых инфекций и для преодоления резистентности возбудителей. Такой подход обеспечил также более удобный прием препарата.

При этом в большинстве комбинаций амоксициллина/клавулановой кислоты, предназначенных для приема внутрь, доза клавулановой кислоты остается неизменной и составляет 125 мг для взрослых и 3,2 мг/кг массы тела для детей (250–375 мг и 6,4–10 мг/кг в сутки). Такое количество клавулановой кислоты оказалось достаточным для ингибирования клинически значимых бета-лактамаз и для защиты от разрушения амоксициллиновой составляющей этой комбинации [10]. В то же время снижение содержания клавуланата позволило снизить частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта.

Отражением стандартов дозирования амоксициллина стало создание амоксициллина/клавуланата в соотношении 4:1 (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты), который был зарегистри-

Таблица 1. Типы бета-лактамаз и их чувствительность к ингибированию клавулановой кислотой [2, 3]

Молекулярный класс	Характеристика	Микроорганизмы, продуцирующие данный вид β-лактамаз	Чувствительность к ингибированию клавулановой кислотой
A (4 класса)	Плазмидные	<i>Staphylococcus</i> spp. Грамотрицательные бактерии	Да
B	Хромосомные	Грамотрицательные бактерии	Нет
C	Хромосомные	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i>	Нет
D	Плазмидные	<i>P. aeruginosa</i>	В основном нет

Таблица 2. Активность амоксициллина/клавуланата *in vitro* против возбудителей, резистентных к амоксициллину (МПК₉₀¹, мг/дл) [6]

Микроорганизм	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат
<i>Staphylococcus aureus</i>	256	1
<i>S. epidermidis</i>	256	2
MRSA ²	256	16
<i>H. influenzae</i>	64	0,5
<i>M. catarrhalis</i>	16	0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	128	1
<i>E. coli</i>	>256	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	128	4
<i>P. mirabilis</i>	>256	4
<i>P. vulgaris</i>	>256	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	32	0,5
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	>128	>128

Примечания: ¹ минимальная подавляющая концентрация для 90% исследуемых штаммов; ² метициллинорезистентный *S. aureus*

Таблица 3. Показатели фармакокинетики/фармакодинамики для различных форм дозирования амоксициллина/клавуланата [12]

Содержание амоксициллина и клавулановой кислоты в мг (соотношение)	Режим дозирования	Пиковая концентрация амоксициллина в крови (мг/л)	Значение T>МПК* для амоксициллина, необходимое для данного уровня МПК, %			
			1 мг/л	2 мг/л	4 мг/л	8 мг/л
250/125 мг (2:1)	3 раза в сутки	3,3	40	–	–	–
500/125 мг (4:1)	3 раза в сутки	7,2	55	43	–	–
875/125 мг (7:1)	2 раза в сутки	11,6	44	40	–	–
875/125 мг (7:1)	3 раза в сутки	11,6	69	57	34	–

Примечание: * T>МПК – время (Т), в течение которого концентрация антибиотика превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя, в процентах длительности интервала дозирования.

стрирован в странах Европы (впервые в Германии в 1982 г.) и США (в 1986 г.) [8].

В 1995 г. впервые в Украине лекарственная форма АМО/КК была

зарегистрирована под торговым наименованием «Амоксиклав». С середины 90-х годов была внедрена в клинику дозировка АМО/КК 875/125 мг (7:1) для двукратного

приема в сутки, что позволило повысить переносимость и удобство приема и как следствие – приверженность больных к лечению при сохранении клинической эффек-

тивности, сопоставимой с дозировкой 500/125 мг 3 раза в день [11].

Препарат представлен множеством форм выпуска: порошок для приготовления суспензии, таблетки, инъекции. Широкий выбор форм дает возможность специалистам подходить индивидуально к лечению различных групп пациентов.

Но на этом компания «Сандоз» не остановилась.

На данный момент АМО/КК является успешной и широко используемой молекулой для эмпирической терапии. Но все ли могут адекватно получить лечение при использовании АМО/КК? Конечно же, нет!

Существует так называемая проблема глотания таблеток. Привычная таблетированная форма выпуска лекарств для перорального приема вызывает трудности при проглатывании почти у половины пациентов! Как оказалось, многие пациенты, вынужденные принимать таблетки, для облегчения проглатывания предпочитают их раздробить на части или измельчить в порошок. То же самое происходит и при приеме капсул: большинство просто открывают их и употребляют без оболочки.

Согласно исследованию UK Study by Community Pharmacists, неудобства, связанные с приемом таблеток, испытывают 60% из 792 опрошенных пациентов старше 60 лет. Такое же количество респондентов для их устранения предпочитают раздробить и измельчить таблетки или открыть капсулы. По данным анкетирования, 90% из них даже не подозревают, что таким образом нарушают целостность определенной лекарственной формы, что может иметь значительные негативные последствия. Более утешительны результаты опроса молодых пациентов (приблизительно 46%), но многие отмечают, что прием таблетированных форм доставляет ряд неприятных ощущений, и 26% пациентов согласились бы на замену перорального приема таблетки

или капсулы на внутримышечное введение.

Какие последствия возможны при нарушении целостности таблетки или капсулы?

В отчете PSA QLD Pharmacy Research Trust указано, что измельчение и дробление таблеток и капсул делает их непригодными для лечения. Таким образом, изменение лекарственной формы препарата влечет за собой потерю всех присущих ему фармакологических свойств и делает его потенциально опасным для использования. Терапевтический эффект препарата после подобных изменений становится неожиданным. Для пациента опасным является вдыхание содержимого капсул или проглатывание частей таблетки. Возникает угроза попадания кусочков препарата в трахею или пищевод с последующей травматизацией слизистых оболочек. Доказано, что при повреждении около 17% таблетированных лекарственных форм возникают следующие эффекты: повышение токсичности, снижение эффективности препарата, снижение его биодоступности, безопасности, а также присущих ему фармакологических свойств. В 70% случаев происходит уменьшение необходимой дозы действующего вещества лекарственного препарата, что ставит под сомнение целесообразность проведения терапии. При совместном измельчении нескольких лекарственных препаратов риск развития побочных эффектов возрастает в несколько раз, такие «комбинации» обладают непрогнозируемой фармакокинетикой и фармакодинамикой.

В отношении антибиотиков нарушение целостности лекарственной формы является недопустимым!

Учитывая острую проблему снижения комплаентности при приеме АМО/КК, связанную с проблемой глотания таблеток, компания «Сандоз» зарегистрировала для данной категории пациентов специ-

альную форму Амоксиклав Квиктаб. Это инновационные диспергируемые таблетки.

Амоксиклав Квиктаб имеет все зарегистрированные показания, которые свойственны АМО/КК, что позволяет эффективно проводить лечение инфекций верхних и нижних дыхательных путей, острого и хронического синусита и среднего отита, заглоточного абсцесса; одонтогенных инфекций (в том числе периодонтита); инфекций мочевыводящих путей; гинекологических инфекций; инфекций кожи и мягких тканей (в том числе раневой инфекции); инфекций костей и суставов.

Растворимые таблетки целесообразнее назначать также пациентам с состоянием средней тяжести, когда вследствие интоксикации глотание обычных таблеток затруднено.

Компания «Сандоз» зарегистрировала Амоксиклав Квиктаб в двух дозировках 500/125 и 875/125 мг. Дозировка Амоксиклава Квиктаб 875/125 мг в форме диспергируемых таблеток не имеет аналогов в стране. Данная дозировка может использоваться для лечения пациентов с тяжелым течением инфекций на амбулаторном уровне. Пациенты с проблемой глотания таблеток сейчас могут сэкономить средства, ведь лечение, например, пневмонии у пациентов 2-й категории цефтриаксоном обойдется дороже и сложнее, чем инновационной формой Амоксиклав Квиктаб (необходимость инъекций).

Амоксиклав Квиктаб имеет следующие преимущества:

Более быстрое всасывание по сравнению с обычными таблетированными формами. Назначение растворимых таблеток позволяет добиться улучшения абсорбционных свойств препарата. Твердые формы гораздо медленнее растворяются в желудке. Кроме того, после приготовления суспензия обладает приятным тропическим вкусом.

Оптимальная скорость всасывания. После проглатывания обычной таблетки или капсулы для ее растворения в желудке или

Таблица 4. Фармакокинетические данные, полученные при исследовании на биоэквивалентность Амоксициллина Квиктаб 1000 мг диспергируемые таблетки (Sandoz) и референтного препарата амоксициллина с клавулановой кислотой 1000 мг таблетки, покрытые оболочкой

Амоксициллин			
Параметр	Амоксиклав 1000 мг (Sandoz) тестовый	Референтный препарат 1000 мг	Отношение Т/Р
AUC ₀₋₄ (мкг ч/мл)	3,5 (0,15)	3,37 (0,22)	114,2
AUC ₀₋ (мкг ч/мл)	3,52 (0,15)	3,38 (0,22)	113,95
Смакс (мкг/мл)	2,52 (0,21)	2,30 (0,30)	124,89
t _{макс} (ч.)	1,35 (0,42)	1,65 (0,57)	-
Клавулановая кислота			
Параметр	Амоксиклав 1000 мг (Sandoz) тестовый	Референтный препарат 1000 мг	Отношение Т/Р
AUC ₀₋₄ (мкг ч/мл)	1,65 (0,22)	1,61 (0,28)	103,6
AUC ₀₋ (мкг ч/мл)	1,69 (0,21)	1,65 (0,27)	103,46
Смакс (мкг/мл)	0,96 (0,27)	0,91 (0,33)	105,32
t _{макс} (ч.)	1,07 (0,50)	1,21 (0,50)	-

кишечнике требуется более длительное время, которое зависит как от фармакологических свойств препарата, так и от анатомических и физиологических особенностей организма. При длительном продвижении препарата по пищеварительной трубке может произойти частичное растворение препарата в неоптимальном для этого месте, вследствие чего может возникнуть повреждение слизистой оболочки. Применение растворимых таблеток не может осложниться высоким локализованным воздействием препарата. Таким образом, травматизация слизистой желудочно-кишечного тракта в случае приема диспергированных таблеток отсутствует. Полученная суспензия обладает оптимальным для препарата буферным составом, соотношение кислот и щелочей сбалансировано с учетом необходимой фармакокинетики и фармакодинамики препарата.

Простота использования. Диспергированная форма Амоксиклава Квиктаб создана с учетом эквивалентной дозы действующего вещества и не требует коррекции. Для получения суспензии достаточно растворить таблетку в 1/2 стакана воды, сока или чая (не меньше

30 мл), тщательно перемешать перед приемом. Таблетки можно просто рассасывать в ротовой полости без предварительного растворения в стакане. Блистер с таблетками Амоксиклава Квиктаб обладает системой упрощенного доступа (таблетку не надо выковыривать), имеет удобную форму (один блистер – две таблетки, что соответствует дневному приему).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

АМО/КК отличается хорошей переносимостью. НЛР выражаются диареей (9%), тошнотой (3%) и рвотой (1%), а также кожной сыпью (3%). Уменьшение суточной дозы клавуланата позволяет снизить риск развития НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, частота диареи у взрослых при применении внутрь АМО/КК в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки на 60% ниже, чем при использовании лекарственной формы 500/125 мг 3 раза в сутки [13]. По риску применения при беременности амоксициллин/клавуланат относится к категории В (согласно градациям Управления по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами;

FDA, США), то есть при изучении у животных не было выявлено риска неблагоприятного действия препарата на плод [14]. Сообщения о токсическом действии амоксициллина/клавуланата на плод человека также отсутствуют. В 2004 г. в Израиле было проведено проспективное исследование по оценке безопасности применения амоксициллина/клавуланата в первом триместре беременности у 382 женщин, согласно результатам которого прием препарата оказался безопасным для плода [15].

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия АМО/КК преимущественно связаны с метаболизмом клавуланата в печени, что вызывает следующие эффекты:

- усиление токсичности метотрексата;
- повышение риска развития экзантемы при назначении совместно с аллопуринолом;
- повышение риска возникновения кровотечений при одновременном назначении с антикоагулянтами (варфарин) за счет увеличения протромбинового времени.

Приверженность к лечению АМО/КК 875/125 мг (7:1)

При проведении антибактериальной терапии очень важным является правильное соблюдение больным предписаний врача. Несоблюдение больным режима антимикробной терапии приводит к неэффективности терапии, что не только наносит вред больному в виде ухудшения его здоровья, но и влечет за собой повышение нагрузки на здравоохранение в виде повышения потребности в госпитализации, дополнительных материальных затрат и угрозу обществу в целом из-за роста антибиотикорезистентности микроорганизмов. Использование Амоксиклава Квиктаб способствует повышению комплаенса, поскольку немаловажным фактором правильного выполнения больным назначений врача является удобство приема препарата. Возможность принимать антибиотик в растворенном виде и приятный вкус существенно повышают приверженность к лечению, особенно в педиатрической популяции больных [16].

Амоксиклав Квиктаб – новая лекарственная форма, которая дает возможность применять антибиотик максимально удобным для больного способом: путем проглатывания таблетки, рассасывания или растворения в небольшом количестве воды, сока или чая – всего 2 раза в сутки.

АМО/КК и по сегодняшний день остается высокоэффективным, безопасным и конкурентоспособным антибиотиком при лечении широкого круга гнойно-воспалительных заболеваний и является препаратом выбора при инфекциях, вызванных антибиотикорезистентными респираторными патогенами. Появление новой формы АМО/КК с улучшенной фармакокинетикой и режимом дозирования Амоксиклав Квиктаб расширяет возможности применения антибиотика в амбулаторной и госпитальной практике, способствует повышению комплаентности пациентов и лучшей переносимости лечения. ■

Торговое название

Амоксиклав[®]QT

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые 500 мг/125 мг, 875 мг/125 мг

Показания к применению

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (острый бактериальный синусит, острый средний отит)
- инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония)
- инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит)
- инфекции костей и суставов (в том числе и остеомиелит)
- инфекции кожи и мягких тканей (в частности флегмона, укусы животных, пародонтальный абсцесс тяжелой формы с распространением флегмоны, инфицированные раны)

Способ применения и дозы

Таблетки растворить в половине стакана воды, размешать и выпить, или подержать во рту для полного растворения, после чего проглотить.

Взрослые и дети старше 12 лет или с массой тела более 40 кг

Назначают по 1 таб. 625 мг 3 раза в сутки или 1 таб. 1000 мг 2 раза в сутки.

Побочные действия

Очень часто:

- диарея

Часто:

- кандидоз (кожи и слизистых оболочек)
- тошнота
- рвота

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте или другим компонентам
- гиперчувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам, таким как пенициллины и цефалоспорины
- желтуха и дисфункция печени при приеме амоксициллина/клавуланата в анамнезе
- дети до 12 лет и с весом тела меньше 40 кг

Особые указания

Беременность

Не рекомендуется использовать препарат во время беременности, применение возможно только в случае крайней необходимости по назначению врача.

Лактация

Может назначаться при грудном вскармливании.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Амоксиклав может вызывать такие нежелательные реакции, как головокружение, судороги, аллергические реакции, которые могут повлиять на возможность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Условия отпуска: по рецепту врача.

Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№020607 от 03.06.14 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство акционерного общества «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан

Алматы, ул. Луганского, 96

Тел.: +7 (727) 2581048 Fax: +7 (727) 2581047

e-mail: kzsdz.drugsafety@sandoz.com

8 800 080 0066 – бесплатный номер дозвона по Казахстану

Список литературы

1. Reading C., Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1977. 11(5). P. 852–7.
2. Datta N., Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factor in *Enterobacteriaceae* // *Nature.* 1965. 208. P. 239–41.
3. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. Functional classification scheme for b-lactamases and its correlation with molecular structure // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. 39. P. 1211–33.
4. Сидоренко С.В. Механизмы резистентности микроорганизмов // *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002. С. 21–31.
5. Lister P.D., Gardner V.M., Sanders C.C. Clavulanate induces expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC cephalosporinase at physiologically relevant concentrations and antagonizes the antibacterial activity of ticarcillin // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. 43. P. 882–9.
6. Slocombe B., Beale A., Boon R.J. et al. Antibacterial activity in vitro and in vivo of amoxicillin in the presence of clavulanic acid // *Postgraduate Medicine Sept/Oct, 1984. Suppl.* P. 29–49.
7. Chambers H.F. Other beta-lactam antibiotics // Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone, 6th edition. 2004. P. 311–8.
8. De Koning G.A.J., Tio D., Coster J.F. et al. The combination of clavulanic acid and amoxycillin (Augmentin) in the treatment of patients infected with penicillinase producing gonococci // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1981. 8. P. 81–2.
9. White A.R., Kaye C., Poupard J. et al. Augmentin[®] (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004. 53, Suppl. S1. P. 13–120.
10. Comber K.R., Horton R., Mizen L. et al. (1980). Activity of amoxicillin/clavulanic acid (2:1) [BRL 25000, Augmentin] in vitro and in vivo // *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the Eleventh International Congress of Chemotherapy and the Nineteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* American Society for Microbiology, Washington, DC, USA. 1980. P. 343–4.
11. Cooper C.E., Slocombe B., White A.R. Effect of low concentrations of clavulanic acid on the in vitro activity of amoxicillin against b-lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1990. 26. P. 371–80.
12. Calver A.D., Walsh N.S., Quinn P.F. et al. Dosing of amoxicillin/clavulanate given every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for the treatment of lower respiratory tract infection // *Clinical Infectious Diseases.* 1997. 24. P. 570–4.
13. Jacobs M.R. How can we predict bacterial eradication? // *International Journal of Infectious Diseases.* 2003. 7, Suppl. 1. S. 13–20.
14. Namyslowski G., Misiolek M., Czekior E. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults // *J. Chemother.* 2002. 14. P. 508–17.
15. Briggs C.G., Freeman R.K., Yaffe S.J., editors. *Drugs in pregnancy and lactation.* Williams & Wilkins, 1994.
16. Berkovitch M., Diav-Citrin O., Greenberg R. et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. 58(3). P. 298–302.
17. Ellerbeck E., Khallaf N., el Ansary K.S., Moursi S., Black R. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia // *Journal of Tropical Pediatrics.* 1995. 41. P. 102–8.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», 4(235), 2008.

KZ1412274216

Диагностика и лечение бронхиальной астмы. Часть 2



Дядык А.И., Ефременко В.А., Вишневский И.И., Цыба И.Н., Бабанина Т.В., Щукина Е.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

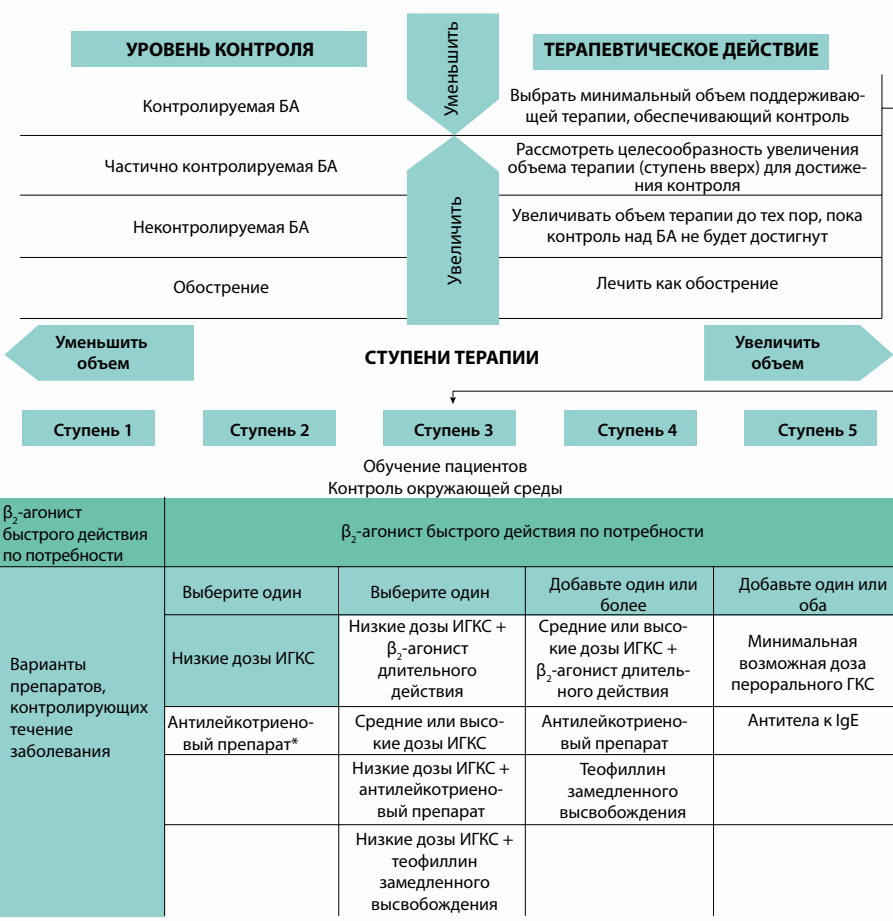
Лечебная тактика при бронхиальной астме

Целью успешного ведения больных бронхиальной астмой (БА) являются:

- устранение и профилактика симптомов заболевания;
- достижение хорошего качества жизни;
- уменьшение потребности в применении β_2 -агонистов;
- по возможности сохранение легочной функции, близкой к нормальной;
- профилактика обострений;
- снижение риска побочных эффектов проводимой терапии;
- снижение смертности.

Общие вопросы лечебной тактики

Каждому пациенту назначают лечение, соответствующее одной из пяти ступеней, или шагов, терапии. Традиционно в русскоязычной среде слово «ступень» использовалось для обозначения тяжести БА и объема необходимой терапии. Однако после 2006 года новый подход к ступенчатой терапии БА перестал быть



Примечания: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; * – антагонист рецептора или ингибитор синтеза.

Рисунок 1. Подход к лечению БА, ориентированный на контроль над заболеванием (рекомендации GINA, 2012).

привязан к тяжести БА. Поэтому во избежание путаницы часто понятие «ступень» используют применительно к тяжести БА, а термин «шаг терапии» – к интенсивности лечения. В данной публикации эти термины

используются взаимозаменяемо. На рис. 1 представлена терапия БА на каждом шаге.

На любом шаге терапии пациенты должны использовать по потребности препараты неотложной помощи

для быстрого облегчения симптомов, предпочтительнее β_2 -агонисты короткого действия (БАКД). К альтернативным (менее предпочтительным) препаратам для облегчения симптомов относятся ингаляционные антихолинэргические средства, некоторые β_2 -агонисты длительного действия и теofilлин короткого действия. На шагах 2–5 пациенты дополнительно нуждаются в применении одного или более базисных препаратов.

У большинства больных с первые выявленной БА или ранее не получавших препаратов базисной терапии следует начинать лечение со 2-го шага терапии (или 3-го – при наличии тяжелых симптомов). Показано, что даже такой малоинтенсивный режим лечения обеспечивает достижение контролируемого состояния заболевания у большинства пациентов. Обычно пациенты посещают врача через 1–3 мес. после первичного визита, затем каждые 3–6 мес. После обострения назначают визит последующего наблюдения в срок от 2 нед. до 1 мес.

Если на фоне текущей терапии БА не контролируется, следует увеличить объем терапии (перейти на следующую ступень). Обычно развернутый эффект от увеличения объема терапии и клинически значимое улучшение наступают в течение 1 мес.

При частично контролируемой БА также следует рассмотреть возможность расширения объема терапии (увеличение на одну ступень). При этом необходимо взвешивать безопасность и стоимость лечения и удовлетворенность пациента достигнутым уровнем контроля над заболеванием.

Если пациент не достигает приемлемого уровня контроля над бронхиальной астмой на фоне лечения, соответствующего 4-му шагу, можно считать, что пациент страдает БА, трудно поддающейся лечению. У таких пациентов допустимо достижение «достаточного» уровня контроля, который обеспечивал бы наилучший возможный контроль над заболеванием при наименьшем

риске побочных эффектов терапии.

Если контроль поддерживается в течение 3 мес. и более, следует постепенно уменьшать объем лечения, переходя на более низкий шаг терапии. При этом целью является достижение наименьшего возможного объема лечения, обеспечивающего поддержание контроля над БА.

Даже после достижения контроля необходимо продолжать мониторинг, так как БА представляет собой переменное заболевание, при котором периодически требуется коррекция терапии в ответ на утрату контроля, проявляющуюся ухудшением течения заболевания или развитием обострения.

Характеристика медикаментов и других подходов, применяемых при лечении БА

Для достижения целей лечения БА используют как фармакологические, так и нефармакологические лечебные подходы.

Лекарственные препараты, используемые при лечении больных с БА, классифицируются на базисные, обеспечивающие контроль заболевания (от англ. controllers), и симптоматические (от англ. relievers), устраняющие кратковременные ухудшения симптоматики БА.

Базисная терапия характеризуется ежедневным приемом лекарственных препаратов в течение неопределенно длительного времени с целью клинического контроля БА благодаря преимущественно противовоспалительным эффектам; симптоматическая терапия – приемом быстродействующих препаратов для устранения бронхоспазма и связанных с ним симптомов.

Пути введения лекарственных препаратов включают ингаляционные, пероральные и парентеральные (внутривенные, подкожные и внутримышечные). Преимущество ингаляционного приема препарата обусловлено его непосредственным поступлением в дыхательные пути и созданием при этом эффек-

тивных местных концентраций, что снижает риск развития или уменьшения выраженности побочных эффектов препарата.

Ингаляционные препараты для лечения БА представлены в виде различных доставочных устройств, различающихся по эффективности доставки лекарственного препарата в нижние дыхательные пути, а также простоте и доступности применения. Основные классы доставочных устройств – дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ) и их модификации (например, устройства, активируемые вдохом) и дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ). Представляет интерес также новое устройство типа soft mist, которое без использования пропеллента создает «медленное» мелкодисперсное облачко препарата, значительно улучшающее доставку. Достоинством ДАИ является невысокая цена, что делает их хорошим выбором для пациента, способного синхронизировать вдох и нажатие на распылитель. В противном случае могут быть использованы вспомогательные средства (спейсер) или другие типы доставочных устройств. Следует помнить, что у некоторых пациентов с тяжелой БА и снижением инспираторного резерва может снижаться эффективность применения ДПИ.

Эффективность доставки препарата в нижние отделы дыхательных путей зависит от таких факторов, как тип ингалятора и форма лекарственного средства, размер частиц, скорость аэрозольного потока или облачка и простота применения устройства. В связи с этим критически важным является выбор подходящего доставочного устройства, адекватное обучение пациента и регулярная проверка техники ингаляции.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия бронходилататорами направлена на быстрое устранение бронхоспазма и обусловленных ею симптомов, что достигается за счет

релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей. Бронходилататоры действуют преимущественно на гладкую мускулатуру дыхательных путей, что ведет к быстрому устранению симптомов, оказывая в лучшем случае незначительный противовоспалительный эффект.

В современной практике применяется три класса бронходилататоров: β_2 -адренергические агонисты, антихолинергические препараты и теofilлин, среди которых наиболее эффективны β_2 -агонисты.

β_2 -агонисты короткого действия (БАКД). Короткодействующие β_2 -агонисты являются средством выбора для устранения бронхоспазма при остром приступе астмы или, в некоторых случаях, для его профилактики. К ним относятся салбутамол, тербуталин, фенотерол. Продолжительность их действия составляет 3–6 часов.

β_2 -агонисты активируют β_2 -адренергические рецепторы, широко представленные в дыхательных путях. При их стимуляции увеличивается внутриклеточный циклический АМФ, релаксирующий гладкомышечные клетки и ингибирующий некоторые клетки воспалительного каскада.

Ведущим механизмом действия β_2 -агонистов является релаксация гладкомышечных клеток всех дыхательных путей, где они действуют в качестве функциональных антагонистов, устраняя и предотвращая бронхоконстрикцию. Такой эффект обуславливает их высокую эффективность в качестве бронходилататоров при астме. Кроме того, β_2 -агонистам присущ ряд небронходилатирующих эффектов, включающих ингибирование освобождения медиаторов тучных клеток, снижение экссудации плазмы и ингибирование активации сенсорных нервов. В отличие от глюкокортикоидов β_2 -агонисты не оказывают эффект на воспалительные клетки в дыхательных путях и не снижают их гиперчувствительность.

Эффекты β -адренергических агонистов на дыхательные пути:

- Релаксация гладкой мускулатуры в проксимальных и дис-

тальных отделах дыхательных путей.

- Ингибирование освобождения медиатора тучных клеток.
- Ингибирование экссудации плазмы и развития отека дыхательных путей.
- Увеличение мукоцилиарного клиренса.
- Увеличение секреции слизи.
- Уменьшение кашля.
- Не оказывают эффект на хроническое воспаление.

Ингаляции БАКД обычно используются для быстрого устранения симптомов БА. Необходимость в их частом применении свидетельствует о недостаточном контроле БА, требующем коррекции базисной терапии.

Развитие побочных эффектов при использовании ингаляционных β_2 -агонистов в большинстве случаев не является проблемой. Иногда (более характерно для пожилых) развиваются тремор, тахикардия и аритмии. У части больных наблюдается незначительное снижение плазменного калия. Этот эффект не представляет серьезной клинической проблемы и не требует назначения препаратов калия.

У больных, которые не способны принимать ингаляционные препараты, допустимо применение пероральных БАКД. Однако при этом наблюдается существенное увеличение частоты и тяжести побочных эффектов.

Антихолинергические препараты. Короткодействующие антихолинергические препараты, используемые при БА, включают ипратропиум бромид и окситропиум бромид. Их способность устранять бронхоконстрикцию уступает таковой БАКД. В мета-анализе исследований, где ингаляционный ипратропиум бромид применялся в комбинации с БАКД у больных с обострением БА, было показано, что дополнительное назначение ипратропиума ассоциировалось со статистически значимым, хотя и умеренным улучшением легочной функции, и существенным снижением риска повторных госпитализаций. Преимущества ипратро-

пиума над БАКД при длительном применении не установлены. При тяжелом обострении БА антихолинергические препараты следует применять только после БАКД, так как они характеризуются медленным началом бронходилатации. Вместе с тем ипратропиум может служить альтернативным бронходилататором для больных со значительными побочными эффектами от БАКД, включающими тремор, тахикардию и аритмии.

Побочные эффекты ингаляционных ипратропиума и окситропиума включают сухость и горький вкус во рту. У пожилых больных иногда наблюдаются задержка мочи и развитие или усугубление глаукомы.

Теofilлин. В течение длительного времени пероральный теofilлин широко использовался в качестве бронходилататора. В настоящее время ведущую позицию в лечении БА заняли ингаляционные β_2 -агонисты благодаря своему мощному бронходилатирующему эффекту и меньшей частоте побочных эффектов.

Непролонгированные формы теofilлина у некоторых больных могут быть использованы для устранения симптомов. У лиц, получающих β_2 -агонисты, они не оказывают никакого дополнительного бронходилатирующего эффекта.

Эуфиллин (растворимая соль теofilлина) ранее широко использовался внутривенно для устранения симптомов у больных с тяжелой БА. Сегодня его применение ограничивается случаями тяжелого обострения астмы, рефрактерного к высоким дозировкам БАКД.

Вопросы дозирования, безопасности и побочных эффектов теofilлина более детально раскрыты ниже в разделе, посвященном базисной терапии.

Системные глюкокортикоиды. Системные ГК не рассматриваются как симптоматические препараты. Они находят применение при тяжелых обострениях БА, что рассматривается в главе, посвященной лечебной тактике при обострениях заболевания.

Базисная терапия БА Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК)

ИГК сегодня рассматриваются как наиболее эффективные противовоспалительные средства в лечении персистирующей БА. В многочисленных исследованиях продемонстрирована их способность уменьшать частоту и интенсивность симптомов астмы, улучшать качество жизни и показатели легочной функции, снижать гиперчувствительность дыхательных путей, контролировать воспалительные процессы в них, снижать частоту и тяжесть обострений, и летальность.

Однако важно отметить, что ИГК не излечивают астму и после прекращения их использования у многих больных наблюдается возвращение симптомов и ухудшение течения заболевания (ухудшение качества жизни и показателей легочной функции, увеличение риска обострений и связанных с ними осложнений).

Различные ИГК различаются по их активности и биодоступности. Однако эти различия не ассоциируются с заметными различиями в клинической эффективности.

В табл. 1 показаны приблизительно эквивалентные дозы различных ИГК, базирующиеся на данных исследований.

В большинстве случаев желаемый эффект ИГК у взрослых больных достигается при использовании низких дозировок, эквивалентных 400 мг будесонида в сутки. Увеличение дозировок не всегда улучшает контроль БА, но

ассоциируется с увеличением риска побочных эффектов. Следует подчеркнуть довольно широкую вариабельность эффекта ИГК у различных больных, что требует индивидуального подхода к выбору оптимальной дозировки. Часть больных с тяжелой БА нуждается в длительном применении высоких дозировок ИГК, что обеспечивает хороший контроль заболевания.

У курящих больных снижается эффект ИГК, что обычно требует увеличения дозировок.

При недостаточном контроле БА под влиянием низких или умеренных дозировок обычно следует не увеличивать их дозировку, а назначить дополнительно другой класс базисных препаратов.

Побочные эффекты ИГК. Локальные побочные эффекты ИГК включают орофарингеальный кандидоз, дисфонию и реже – кашель, обусловленный раздражением верхних дыхательных путей. Новые доставочные устройства снижают риск этих побочных эффектов. Риск развития орального кандидоза снижается при полоскании рта водой после ингаляции.

Поступающие в легкие ИГК в определенной мере проявляют системную биодоступность. Развитие системных побочных эффектов, их характер и выраженность при лечении ИГК зависят от многих факторов, включающих дозу и активность препаратов, системную биодоступность, конверсию в неактивные метаболиты в печени и периода полувыведения системно абсорбированных глюкокортикоидов. Следовательно, системные по-

бочные эффекты неоднозначны для различных ИГК. В ряде исследований продемонстрированы менее выраженные системные эффекты у будесонида, циклесонида и флутиказона пропионата. Представлены убедительные доказательства, что у взрослых, получающих будесонид в дозе 400 мг и менее в сутки, системные побочные эффекты препарата не являются клинически значимыми.

Системные побочные эффекты, риск развития которых увеличивается у больных, длительно принимающих максимальные дозы ИГК, включают надпочечниковую недостаточность, снижение минеральной костной плотности, остеопороз, повышенный риск переломов, кушингоид и др. Имеются неоднозначные доказательства относительно риска развития катаракты, глаукомы и легочных инфекций, включая туберкулез. Тем не менее считается общепризнанным, что они не противопоказаны больным с активным туберкулезом.

Антилейкотриеновые препараты (АЛП)

АЛП включают антагонисты CysLT₁-рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст), а также ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон).

АЛП обладают слабым и вариабельным бронходилатирующим эффектом, уменьшают тяжесть симптомов, включая кашель, улучшают показатели легочной функции, снижают воспаление в дыхательных путях и риск обострений

Таблица 1. Эквивалентные суточные дозы ИГК у взрослых (мг)

Препарат	Низкая суточная доза	Умеренная суточная доза	Высокая суточная доза
Беклометазон дипропионат	200–500	>500–1000	>1000–2000
Будесонид	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказон пропионат	100–250	>250–500	>500–1000
Мометазон фураат	200	≥400	≥800

Примечание: наиболее важной детерминантой адекватной дозы ИГК является оценка эффективности терапии. Врач должен мониторировать динамику заболевания и регулировать дозировку препарата. После достижения контроля БА доза препарата должна тщательно титроваться до минимальной, сохраняющей контроль заболевания, что позволяет снизить риск побочных эффектов. Эффективность некоторых ИГК варьирует при использовании различных доставочных устройств.

БА. Они могут быть альтернативой ИГК для лечения пожилых больных с легкой персистирующей БА, а также для лиц с аспириновой астмой. АЛП менее эффективны в достижении контроля БА, чем низкие дозы ИГК. Не рекомендуется назначать АЛП вместо ИГК, так как это может привести к утрате контроля БА.

У больных с умеренной или тяжелой БА АЛП могут использоваться в качестве дополнительной базисной терапии к ИГК, позволяя при этом снижать высокие дозировки последних. Однако в качестве дополнения к терапии ИГК они уступают в эффективности ингаляционным β_2 -агонистам пролонгированного действия (БАДД).

Побочные эффекты. АЛП характеризуются хорошей переносимостью, побочные эффекты характеризуются как несущественные.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия

БАДД, включая формотерол и сальметерол, не рекомендуется использовать в качестве монотерапии при БА, так как они не оказывают противовоспалительный эффект в дыхательных путях. БАДД более эффективны в комбинации с ИГК. Такая комбинация особенно предпочтительна в случаях, когда умеренные дозы ИГК не способны обеспечить достаточный контроль БА.

Комбинация ИГК с БАДД снижает или устраняет клинические проявления астмы, улучшает показатели легочной функции, снижает необходимость в применении β_2 -агонистов короткого действия, уменьшает риск обострений и частоту госпитализаций, а также позволяет достигать контроля БА у большего числа больных в более короткие сроки при более низких дозах ИГК, чем при их самостоятельном применении.

Представленные выше преимущества комбинированного применения ИГК с БАДД послужили основанием для создания ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации ИГК с БАДД (например, флутиказона пропионат с

сальметеролом; будесонид с формотеролом; беклометазон с формотеролом). Такие фиксированные комбинации характеризуются более существенным преимуществом по сравнению с самостоятельным применением ИГК и БАДД, повышают приверженность больных к лечению. Кроме того, ингаляторы, содержащие фиксированную комбинацию формотерола и будесонида, могут использоваться одновременно как для купирования симптомов (reliever), так и для регулярной базисной терапии (controller). Такой режим применения одного и того же ингаляционного средства получил название SMART-терапии (Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy).

БАДД, применяемые в комбинации с ИГК, способны эффективно превентировать бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

Сальметерол и формотерол обеспечивают примерно равную по продолжительности бронходилатацию. Однако формотерол проявляет бронходилатирующий эффект более быстро, чем сальметерол, что позволяет использовать его как для устранения симптомов БА, так и для их профилактики.

Побочные эффекты. Применение БАДД может быть связано с риском развития ряда побочных эффектов, включающих тахикардию, аритмию, тремор и гипокалиемию. Регулярное использование β_2 -агонистов (короткого и пролонгированного действия) может привести к снижению чувствительности к ним. В ряде мета-анализов показано незначительное увеличение риска смертности у больных БА, получавших БАДД в комбинации с ИГК, по сравнению с лицами, получавшими монотерапию ИГК. Однако способность комбинации ИГК с БАДД надежно контролировать течение БА, снижать частоту обострений и улучшать показатели легочной функции служит важным аргументом в необходимости дополнительного назначения БАДД к ИГК у большинства больных БА.

Тиотропий

Тиотропий – ингаляционный антихолинергический препарат пролонгированного действия, ингибирующий констрикцию гладкомышечных клеток и секрецию слизистой бронхов. Кроме того, представлены доказательства способности тиотропия оказывать противовоспалительный эффект в дыхательных путях.

В течение десятилетий антихолинергические агенты широко используются для лечения больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ). Многие клиницисты относят антихолинергические средства к бронходилататорам первой линии при ХОЗЛ. В лечении БА антихолинергические препараты менее популярны, что, очевидно, связано с медленным началом их действия и менее выраженным бронходилатирующим эффектом по сравнению с БАДД.

Дополнительное применение тиотропия у больных с тяжелым течением БА, где комбинация ИГК с БАДД не способна обеспечить оптимальный контроль БА, изучено в нескольких небольших исследованиях, результаты которых неоднозначны. В одном крупном исследовании (912 больных с неконтролируемой БА на фоне применения комбинации ИГК с БАДД) продемонстрировано благоприятное влияние дополнительного назначения ингаляционного тиотропия. В группе пациентов, получавших в дополнение к ИГК/БАДД тиотропий, имела место существенная пролонгация времени до обострения БА и более выраженная бронходилатация, чем в группе лиц, получавших плацебо.

Теофиллин

Теофиллин имеет слабую бронходилатирующую эффективность. При применении в низких дозировках оказывает также небольшое противовоспалительное действие в дыхательных путях. Данные о способности таблетированного теофиллина пролонгированного действия длительно и успешно контролировать БА отсутствуют. Он может при-

меняться дополнительно к терапии ИГК, если не достигается достаточный контроль заболевания. Отмена теофиллина в такой комбинации может сопровождаться ухудшением контроля БА. При комбинации с ИГК теофиллин менее эффективен, чем БАДД.

Побочные эффекты. Применение теофиллина в дозе 10 мг/кг/сут. и более может сопровождаться довольно существенными побочными эффектами. В связи с этим необходим тщательный подбор дозы препарата. Побочные эффекты включают гастроинтестинальные симптомы, тахикардию, различные аритмии. Увеличение плазменных уровней теофиллина часто сопровождается увеличением риска развития побочных эффектов при заболеваниях печени, застойной сердечной недостаточности, одновременном приеме ряда лекарственных препаратов (циметидин, хинолоны, макролиды).

Кромоны: кромогликат натрия и недокромил натрия

Роль кромогликата натрия и недокромил натрия в лечении БА очень ограничена. Имеются сообщения об их эффективности у больных с легкой астмой и при постнагрузочном бронхоспазме. Их противовоспалительный эффект слабый и значительно уступает ИГК.

Побочные эффекты не существенны и включают кашель, проявляющийся во время ингаляции, и раздражение слизистой оболочки глотки.

Антитела к IgE

Применение анти-IgE-антител (омализумаб) ограничивается больными с тяжелой БА и высокими сывороточными уровнями IgE, у которых использование ИГК не способно обеспечить достаточный контроль заболевания. Применение омализумаба в комбинации с ИГК безопасно.

Системные глюкокортикоиды

Длительное применения (более 2 недель) пероральных СГК ограничивается редкими случаями тяжелой БА, не контролируемой

общепринятыми лечебными подходами. Длительное применение СГК ограничено развитием тяжелых побочных эффектов, включающих развитие остеопороза, спонтанных переломов, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, мышечной слабости, гипокалиемии, истончение кожи, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Пациентам, вынужденным длительно принимать СГК, следует также принимать препараты для профилактики остеопороза.

Другие лечебные подходы, предлагаемые для контроля БА

С целью уменьшения побочных эффектов глюкокортикоидов делаются попытки их комбинации с препаратами цитотоксического действия (например, метотрексатом). Однако существенные побочные эффекты метотрексата и не подтвержденный в крупных контролируемых исследованиях эффект не позволяют сегодня рекомендовать его в широкой клинической практике.

Эффективность длительного применения макролидов при БА активно изучается. Сделать вывод об обоснованности их применения можно будет только после окончания крупных исследований.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

Роль АСИТ в лечении БА у взрослых ограничена. Для проведения адекватной иммунотерапии необходимо знать клинически значимые антигены у конкретного пациента. С целью формирования толерантности вводятся специфические аллергены в нарастающих дозах. По данным крупного Кокрановского мета-анализа (75 контролируемых рандомизированных исследований), у больных с БА специфическая иммунотерапия показала благоприятный эффект по сравнению с плацебо, включающий снижение количества и тяжести симптомов, потребности в медикаментах для базисной терапии, а также гиперреактивности дыхательных путей.

Однако представленный благоприятный эффект заметно уступает традиционным медикаментозным подходам при лечении БА. Кроме того, применение АСИТ сопряжено с рядом побочных эффектов (местных и системных). Системные побочные эффекты включают анафилактические реакции, тяжелое обострение БА. Описаны летальные исходы у больных с БА при применении АСИТ.

Возможность применения АСИТ может быть рассмотрена у пациентов, у которых тщательная элиминация аллергенов и традиционная базисная терапия с применением ИГК не позволили достигнуть контроля БА.

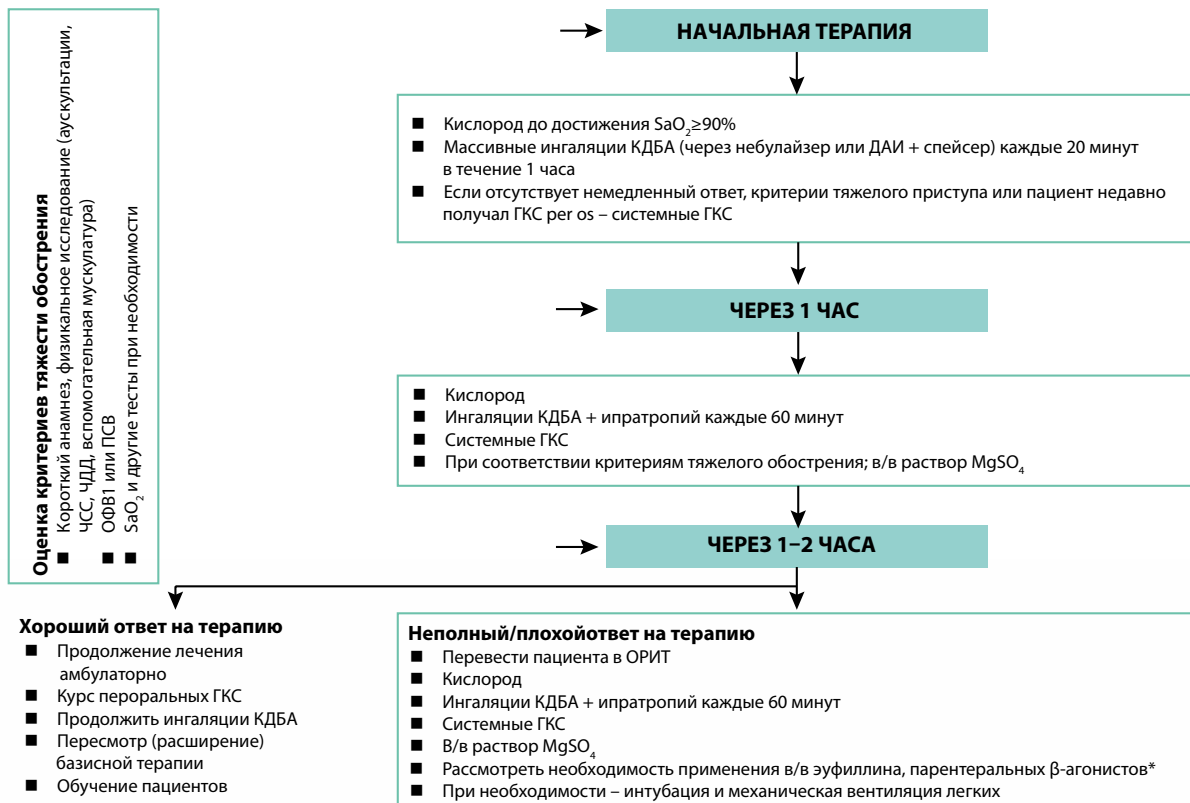
Ведение обострений БА

Современное определение обострений БА приведено в рекомендациях Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по определению контроля и обострений астмы (2009) и рекомендациях GINA (2012): «Обострения БА – острые или подострые эпизоды прогрессирования симптомов БА (одышки, кашля, свистящего дыхания, скованности грудной клетки или их сочетания) относительно привычного для пациента уровня. Эти эпизоды принципиально отличаются от неудовлетворительного контроля астмы: при обострении БА обычно отсутствует значительная суточная вариабельность показателей скорости воздушного потока (ключевой маркер неудовлетворительного контроля БА), но наблюдается их снижение по сравнению с состоянием до обострения.»

Можно отметить, что в современных клинических рекомендациях подчеркнута практическая невозможность отличить легкие обострения астмы (ОА) от транзиторной утраты контроля БА.

Алгоритм лечебной тактики при ОА представлен на рис. 2.

Лечение обострений БА преследует следующие цели: 1) поддержание адекватной сатурации кислорода, 2) улучшение функции внешнего дыхания и 3) уменьшение воспале-



Примечания: КДБА – короткодействующие бета-агонисты; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ГКС – глюкокортикостероиды; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; * – присутствует только в рекомендациях GINA.

Рисунок 2. Алгоритм лечения обострения БА

ния в бронхах для ускорения разрешения бронхиальной обструкции и предотвращения рецидива обострения. Для достижения этих целей применяют ряд обсуждаемых ниже лечебных подходов.

БАКД занимают ведущее место в терапии ОА. Сальбутамол, применяемый в виде как ДАИ, так и раствора для небулизации, благодаря своей высокой бронходилатирующей эффективности, быстрому началу действия и хорошей переносимости является наиболее часто используемым БАКД во всем мире. Во всех современных рекомендациях подчеркивается, что ингаляционные БАКД должны получать все пациенты с обострениями БА, ввиду того что «...это самый эффективный способ устранения бронхиальной обструкции. Примерно у 60–70% пациентов наблюдается достаточная бронходилатирующая эффективность и хорошая переносимость повторных доз БАКД уже на начальном этапе оказания помощи при ОА» (GINA, 2012). При купировании ОА используются

высокие дозы БАКД. В случае использования небулайзерных ингаляций обычно применяют сначала 5 мг сальбутамола (2 небулы), затем через каждые 20 минут дополнительно по 2,5 мг (по 1 небуле). При использовании сальбутамола в виде ДАИ со спейсером также используют высокие дозы. На начальном этапе терапии обычно применяют до 1200 мкг в течение первого часа. Обученный использованию ДАИ со спейсером медперсонал отмеряет по 1 дозе сальбутамола в спейсер, контролирует правильность вдоха пациентом и повторяет это еще 3 раза до достижения общей дозы 400 мкг. В дальнейшем такая последовательность повторяется каждые 20 минут. На следующих этапах доза сальбутамола может быть увеличена (в зависимости от тяжести обструкции) до 6–10 вдохов через спейсер каждый час.

Использование высоких доз β₂-агонистов при тяжелой обструкции объясняется необходимостью преодоления существенных анатомических препятствий (отек слизистой,

спазм, скопления слизи в просвете бронхов), а также дозозависимым характером эффективности БАКД. Безопасность таких доз подтверждена длительной клинической практикой и обширной доказательной базой. Убедительно доказано, что даже удвоение рекомендуемой дозы сальбутамола (до 2,4 мг в час, по 4 последовательные дозы через ДАИ + спейсер каждые 10 минут или по 2,5–5 мг каждые 20 минут через небулайзер) обеспечивает низкую сывороточную концентрацию и минимальное количество побочных эффектов.

У пациентов, у которых после начальной терапии сохраняется выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ и ПСВ < 40–50%), к лечению добавляются ингаляции ипратропия бромида. Установлено, что при тяжелом обострении БА он совместно с сальбутамолом заметно улучшает функцию внешнего дыхания. Применяется в виде ДАИ + спейсер последовательно до 8 доз или по 0,5 мг через небулайзер каждые 60 минут.

Обсуждая ингаляционную терапию короткодействующими бронходилататорами, уместно напомнить, что отсутствие у большей части украинских пациентов и врачей небулайзеров не является существенным препятствием для качественного лечения ОА. В ряде систематических обзоров показано, что корректное использование спейсеров (которые значительно более доступны и шире распространены) по эффективности ничем не уступает небулизации лекарственных веществ при любой степени тяжести ОА. Более того, есть данные, что использование ДАИ со спейсерами большого объема при адекватных дозах БАКД позволяет получить даже более быструю и выраженную бронходилатацию с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с небулайзерными ингаляциями. Это особенно ценно для пациентов с очень тяжелой обструкцией, которым необходимо наиболее быстро обеспечить доставку большой дозы БАКД (на ингаляцию необходимой дозы через ДАИ со спейсером затрачивается 1–2 минуты, тогда как на небулайзерную ингаляцию – в среднем 15–20 минут). Разумеется, использование обычного ДАИ без спейсера не имеет смысла, так как пациент с острой тяжелой бронхообструкцией обычно не в состоянии синхронизировать вдох с нажатием на клапан.

Глюкокортикоиды. Системные ГК являются основой противовоспалительной терапии при обострении БА и должны применяться у большей части пациентов, за исключением случаев очень легких ОА. Они не обладают непосредственным бронходилатирующим эффектом, но очень эффективно уменьшают выраженность воспаления в дыхательных путях, за счет чего способствуют ликвидации обструкции и ускоряют купирование обострения. При применении рекомендуемых доз системных ГК требуется не менее 6–8 ч. до появления эффекта на показатели скорости воздушного потока. Такая времен-

ная задержка наступления эффекта связана с геномным механизмом действия системных ГК. Этим же обусловлено то, что пероральное и внутривенное применение системных ГК эквивалентно по скорости наступления и выраженности эффекта у большинства пациентов, из-за чего во всех рекомендациях по лечению обострений БА в/в введение системных ГК резервируется исключительно для пациентов с очень тяжелой обструкцией, у которых затруднено глотание. Рекомендуемые дозы системных ГК составляют 0,5–1 мг/кг/сутки (около 60 мг/сутки).

Не менее важна роль системных ГК для профилактики рецидивов обострения после восстановления бронхиальной проводимости. Поэтому их курс в дозе около 60 мг/сутки необходимо продолжить в течение 5–7 дней после нормализации состояния, что является обязательным компонентом лечебной программы при ОА. В рекомендациях GINA (2012) отмечено, что при курсе системных ГК такой продолжительности они могут быть отменены одномоментно, без постепенного снижения дозы.

Современные согласительные документы отводят следующее место ИГК в лечении обострений БА:

- в очень высоких дозах (будесонид до 3200 мкг/сутки, флутиказон до 1500 мкг/сутки) – в качестве альтернативы курсу пероральных ГКС после стабилизации/выписки у пациентов;
- с нетяжелым обострением БА;
- способных корректно использовать ИГК;
- плохо переносящих пероральные формы СГК;
- в обычных дозах (с учетом step-up, расширения объема базисной терапии из-за обострения) – в качестве обязательного лечения, сопутствующего курсу пероральных ГКС.

Прочие медикаментозные подходы. Сульфат магnezии для в/в применения в дозе 2 г каждые 20 минут у взрослых и 25–75 мг/кг у

детей (суммарно не более 2 г) улучшает вентиляционную функцию у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими ОА, но не показан при нетяжелых ОА.

Применение внутривенного теофиллина (эуфиллина) для купирования бронхиальной обструкции при обострении БА в течение длительного времени являлось одним из ведущих подходов к лечению ОА. В то же время представлены убедительные доказательства, что эффективность метилксантинов в данной ситуации является менее чем скромной. Установлено, что применение эуфиллина значительно уступает ингаляционным БАКД по бронходилатирующей активности. Добавление его к салбутамолу дает дополнительный бронхолитический эффект только у 10% пациентов, но в большинстве случаев вызывает увеличение частоты таких побочных эффектов, как тремор, тахикардия, тошнота, возбуждение и тревожность. В ряде случаев позиция международных экспертов относительно эуфиллина достаточно строга, в частности, четко указывается, что рутинное применение эуфиллина при ОА является недопустимым.

Не менее категоричны эксперты в отношении парентерального применения β_2 -агонистов (адреналина, раствора салбутамола для инъекций), отмечая, что внутривенное применение β_2 -агонистов не имеет преимуществ перед ингаляционным путем введения, не обосновано доказательной базой и не должно применяться при ОА.

Агрессивная гидратационная терапия у взрослых и детей старшего возраста также не имеет под собой никаких доказательных оснований и может применяться только у детей младшего возраста, у которых возможна дегидратация из-за тахипноэ и снижения потребления жидкости. У пациентов с ОА также не рекомендуется рутинное применение муколитиков, антибиотиков (в том числе макролидов), физиотерапии и седативных препаратов. ■

Монтелукаст – антагонист лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей



Гепше Н.А., Фролкова Е.В.
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

Монтелукаст представляет собой мощный специфический антагонист лейкотриеновых рецепторов, селективно ингибирующий CysLT₁-рецепторы цистеиновых лейкотриенов. Показаниями к применению монтелукаста являются профилактика и длительное лечение аллергического ринита (сезонного и круглогодичного), бронхиальной астмы, астмы в сочетании с аллергическим ринитом. Эффективность и безопасность препарата подтверждены многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями.

Хорошая переносимость и простой способ введения монтелукаста позволяют использовать его для начального контролирующего лечения у детей от 2 лет как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

У большинства детей бронхиальная астма (БА) начинается в первые годы жизни. Благодаря улучшению диагностики и современным достижениям терапии среди детей, больных БА, около 70% составляют пациенты с легкими и среднетяжелыми вариантами заболевания. Именно с такими формами БА ежедневно сталкиваются в своей практике детские аллергологи и пульмонологи, перед которыми встают задачи выбора начальной терапии или усовершенствования схемы лечения, оказавшейся недостаточно эффективной.

Причины недостаточной эффективности и отсутствия хорошего контроля астмы могут быть очень разнообразны: от невыполнения рекомендаций врача, неправильной техники ингаляции или наличия провоцирующих факторов (например, воздействия табака) до тяжелого

течения БА, при котором трудно подобрать терапию, или существования сопутствующих заболеваний (ринит, ожирение, гастроэзофагеальный рефлюкс и др.). В настоящее время предлагается выделение понятий «клинический фенотип», «молекулярный фенотип» и «эндотип», характеризующих группы пациентов с позиций соотношения между отдельными генетическими характеристиками и окружающей средой, механизмами развития заболевания, возможностями достижения терапевтического эффекта. Такой подход позволяет индивидуализировать лечение и улучшить его результаты.

Согласно современным представлениям, БА у детей – это аллергическое воспаление в дыхательных путях, сопровождающееся бронхиальной гиперреактивностью к различным стимулам. Повторные эпизоды респираторных заболеваний, которые сопровождаются бронхиальной обструкцией, как правило, формируют или усугубляют бронхиальную гиперреактивность. Лейкотриены участвуют в воспалении дыхательных путей и вносят вклад в патофизиологию

астмы и ринита. Цистеиновые лейкотриены обладают провоспалительными эффектами, следствиями которых являются бронхоспазм, связанная с ним бронхиальная гиперреактивность, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, увеличение сосудистой проницаемости и привлечение воспалительных клеток (в частности, эозинофилов) в дыхательные пути. Они влияют также на созревание дендритных клеток, участвующих в аллергической сенсibilизации. Увеличение продукции лейкотриенов наблюдается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелой астмой и во время обострений, индуцированных аллергической провокацией, а также в назальном лаваже при аллергическом рините, гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте, воздействию табачного дыма, при физических нагрузках, у пациентов с повышенным ИМТ.

Обзор современной литературы показывает, что содержание оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, концентрация LTE₄ (рецептор цистеиновых лейкотриенов) в моче, а также уровень эозинофилов в мокроте

представляют собой потенциальные биомаркеры в сочетании с обычными исследованиями функции легких, особенно у детей.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), обладающие селективным действием, стали новым за последние 20 лет классом препаратов для лечения БА.

Цель работы

Представить обзор исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность монтелукаста.

Монтелукаст представляет собой мощный специфический АЛР, селективно ингибирующий $CysLT_1$ -рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4). Эти рецепторы очень широко представлены в организме; в основном они присутствуют на сосудистом эндотелии и гладкомышечных клетках легочных сосудов и бронхов, но могут обнаруживаться также на воспалительных клетках, таких как эозинофилы, тучные клетки и базофилы.

Показаниями к применению монтелукаста у детей от 2 лет являются профилактика и длительное лечение аллергического ринита (сезонного и круглогодичного), БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом. Суточная дозировка для детей 2–5 лет – 1 жевательная таблетка 4 мг, для детей старше 5 лет – 1 таблетка 5 мг, старше 15 лет – 1 таблетка 10 мг. Для лечения БА монтелукаст следует принимать на ночь, при лечении аллергического ринита – по желанию пациента в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов.

В рандомизированных контролируемых исследованиях специально оценивали возможность монотерапии монтелукастом у пациентов с астмой и сезонной чувствительностью к аэроаллергенам или с аллергическим ринитом. В крупном европейском обсервационном исследовании с участием 5855 пациентов с астмой и аллергическим ринитом 86,5% и 88,5% больных сообщили о существенном ослаблении в дневное и ночное время симптомов астмы и ринита соответственно. Кроме того, 88,1% больных сократили сопутствующее лечение ринита после 4–6 недель применения

монтелукаста. В большом международном исследовании показана эффективность АЛР по сравнению с ингаляционными глюкокортикостероидами как первой линии терапии.

В нескольких исследованиях проведено сравнение монтелукаста с антигистаминными препаратами и оценена возможность его использования в дополнение к ним. У 924 пациентов с сезонным аллергическим ринитом и симптомами астмы продемонстрирована эффективность монтелукаста по сравнению с плацебо и показано, что она аналогична эффективности дезлоратадина в суточной дозе 5 мг. Положительные результаты монтелукаста и дезлоратадина были сопоставимы по всем параметрам (выраженность симптомов в баллах, ОФВ₁, частота использования β_2 -агонистов). M.L. Barnes и соавт. оценивали у пациентов с астмой и круглогодичным аллергическим ринитом терапию комбинациями «монтелукаст 10 мг + цетиризин 10 мг» и «монтелукаст 10 мг + цетиризин 10 мг + местные кортикостероиды (ингаляционный беклометазон 400 мкг/день и интраназальный беклометазон 200 мкг/день)» в течение 2 месяцев. При применении обеих схем сократилось количество эозинофилов крови, снизился уровень эозинофильного катионного белка и уменьшились назальные симптомы. Но сочетание с кортикостероидами было более эффективным в снижении уровня NO, уменьшении симптомов астмы и бронхиальной гиперреактивности (PD20 метахолина). Систематический обзор и мета-анализ 11 крупных рандомизированных контролируемых исследований показали, что АЛР являются более безопасными и эффективными при лечении сезонного ринита, чем плацебо; по своей эффективности они равны антигистаминным препаратам, но уступают назальным кортикостероидам. Исследования сочетания монтелукаста с антигистаминами ограничены небольшими группами больных и являются недостаточно продолжительными.

Рандомизированные контролируемые исследования монотерапии БА у детей дошкольного возраста немногочисленны. В работе H. Bisgaard и соавт. клиническая эффективность

будесонида по сравнению с плацебо была сходной с эффективностью монтелукаста (по дневным и ночным симптомам). В данном исследовании было выявлено 30,6% дней без симптомов при применении монтелукаста и 18,3% дней без симптомов при применении плацебо; относительно плацебо частота использования β -агонистов снижалась приблизительно на 3,4 дня в неделю в группе монтелукаста и на 3,8 дня в неделю в группе будесонида. Сходные результаты получены в исследовании с участием 395 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с БА легкого течения, не использовавших ингаляционные кортикостероиды, где было показано значительное клиническое преимущество монтелукаста над плацебо в течение 12 недель: применение монтелукаста снижало частоту приступов БА на 24,5%, статистически значимо уменьшало частоту обострений БА и увеличивало время до их возникновения у пациентов 2–5 лет, страдающих БА с интермиттирующими симптомами. Жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг были выбраны для этой возрастной группы на основании результатов открытого фармакокинетического исследования.

По нашим данным, монотерапия монтелукастом была эффективна у детей 6 лет с БА и аллергическим ринитом легкой и средней тяжести. В течение 20 месяцев были проведены четыре трехмесячных курса лечения монтелукастом с интервалами 2–4 месяца. Наблюдалось стойкое уменьшение симптомов БА и аллергического ринита, стало возможным снижение дозы базисных препаратов (кромонов, ингаляционных кортикостероидов).

У детей младшей возрастной группы (до 5 лет) часто выявляются симптомы БА, которые обычно связаны с респираторной инфекцией, носят эпизодический характер. Показано, что регулярное применение ингаляционных кортикостероидов у детей, страдающих интермиттирующей БА, индуцированной вирусной инфекцией, не влияет ни на риск, ни на частоту появления хрипов в легких. Хотя применение системных кортикостероидов при обострении может снизить количество госпитализаций, применение ингаляционных корти-

костероидов в поддерживающих дозах не показало статистически значимых клинических преимуществ при БА, индуцированной вирусной инфекцией.

С вирусными инфекциями, преимущественно с риновирусом и респираторным синцитиальным вирусом, связано до 85% случаев обострений БА как у детей, так и у взрослых. В настоящее время имеются доказательства того, что лейкотриены играют ключевую роль в патогенезе респираторных заболеваний, индуцированных вирусной инфекцией. В назофарингеальном секрете у детей младшей возрастной группы при вирусной инфекции с вовлечением нижних дыхательных путей выявлены более высокие концентрации лейкотриена C_4 , чем у пациентов того же возраста, имеющих лишь симптомы со стороны верхних отделов дыхательных путей. Эти изменения, обнаруживаемые в срок до 4 недель после дебюта респираторного заболевания, индуцированного вирусной инфекцией, указывают на необходимость длительного лечения.

Возможность успешного лечения легкой БА, симптомы которой провоцируются вирусной инфекцией, препаратами, предназначенными для контроля симптомов БА, продемонстрирована в нескольких исследованиях. Целью двойного слепого многоцентрового исследования **Prevention of Virally Induced Asthma (PREVIA)** в параллельных группах было изучить значение монтелукаста для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с эпизодическими симптомами БА. В исследование включали пациентов с обострениями БА, связанными с респираторными инфекциями, и минимально выраженными симптомами между ними. Пациенты получали монтелукаст в дозе 4 или 5 мг в зависимости от возраста ($n=278$) или плацебо ($n=271$) 1 раз в день в течение 12 месяцев. Независимо от наличия респираторной инфекции с помощью ПЦР в назальном секрете были выявлены риновирусы (27,6%), коронавирусы – ОС43, 229Е (9,0%), респираторный синцитиальный вирус (8,3%), а также энтеровирусы, вирусы гриппа

(АН1, АН3, В), парагриппа (типы 1, 2 и 3), пневмовирусы, аденовирусы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Средняя частота обострений БА в течение 12 месяцев в группе монтелукаста снизилась на 31,9% и составила 1,6 против 2,34 в группе плацебо; количество случаев респираторных инфекций в группе детей, получавших монтелукаст, снизилось на 29% относительно результата в группе плацебо ($p=0,07$). По сравнению с плацебо прием монтелукаста снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8% ($p=0,027$). Эффективность лечения монтелукастом была стабильной в течение всего года. Это показывает, что выявленные эффекты лечения могут быть связаны с обострениями, вызванными вирусной инфекцией. Нет доказательств, что данная терапия должна регулярно применяться в течение всего года. В связи с сезонностью обострений лечение монтелукастом предполагается начинать до сезона вирусных инфекций.

Обсуждается продолжительность терапии монтелукастом. Один из вариантов – короткий курс применения монтелукаста при интермиттирующей БА у детей. В течение 12 месяцев у 201 пациента в возрасте от 2 до 14 лет с интермиттирующей БА определяли, позволяет ли короткий курс терапии монтелукастом изменить тяжесть острых эпизодов БА и уменьшить расходы ресурсов здравоохранения на неотложную помощь при БА. В зависимости от возраста назначали 4 или 5 мг монтелукаста в сутки. Лечение начинали при первом появлении симптомов БА или вирусной инфекции верхних дыхательных путей и проводили в течение 7 дней и более или до 48 часов после разрешения симптомов БА, но не более 20 дней. Такая же терапия проводилась при каждом последующем обострении. Количество обращений в отделения неотложной помощи снизилось на 45,6% ($p<0,05$).

Профиль безопасности и переносимости монтелукаста изучали в двойном слепом многоцентровом многонациональном исследовании в 93 центрах по всему миру. В этом исследовании 689 детей с БА в возрасте от 2 до 5 лет были разделены на две группы: дети первой группы

($n=461$) в течение 12 недель получали монтелукаст в дозе 4 мг в форме жевательных таблеток, дети второй группы ($n=228$) – плацебо. За период лечения детей разного пола и расы практически все параметры контроля БА в группе монтелукаста стабильно улучшались относительно показателей в группе плацебо, наблюдавшиеся различия имели статистическую значимость. Не было выявлено статистически значимых различий при сравнении общей частоты побочных эффектов и частоты повышения уровней печеночных трансаминаз (2,4% в группе плацебо и 1,6% в группе монтелукаста).

Сходные результаты были получены в исследовании В. Кнопг и соавт. Из 1148 пациентов 2–5 лет с астмой в разных странах мира у 689 детей в течение 12 недель лечения процент дней с симптомами БА был статистически значимо ниже ($p=0,012$), а без симптомов БА – статистически значимо выше ($p=0,002$) в группе монтелукаста, чем в группе плацебо. С точки зрения клинической эффективности монтелукаст характеризуется быстрым развитием эффекта (в течение одного дня после приема дозы). Не выявлено различий в частоте побочных эффектов в группах монтелукаста и плацебо: обострения БА (30% в группе монтелукаста и 38% в группе плацебо), повышения температуры (27% в обеих группах), инфекций верхних отделов дыхательных путей (27% и 28%), рвоты (16% и 20%), фарингита (12% и 15%), кашля (13% и 11%), боли в животе (11% и 9%), диареи (10% и 8%). Статистически значимых различий между группами лечения при оценке частоты лабораторных побочных эффектов также выявлено не было. Следует отметить отсутствие тахифилаксии. У четырех детей из каждой группы имела место передозировка лекарственного препарата (52–72 мг, 13–18 таблеток) в связи с тем, что препарат бесконтрольно находился в зоне досягаемости детей. Побочные эффекты – жажда, мидриаз и сонливость. В течение 24 часов после приема препарата состояние детей восстановилось. При лечении монтелукастом регистрировались случаи синдрома Черджа-Стросса, однако в 97% случаев они были связаны с со-



путствующими отменой и снижением дозы системных кортикостероидов, что привело к манифестации ранее существовавшего синдрома. Сообщалось также о психоневрологических расстройствах, хотя ряд данных свидетельствует о том, что они могли быть связаны с самой аллергией или с тяжестью астмы. Тем не менее рекомендуется оценка истории поведенческих нарушений у пациентов перед началом лечения монтелукастом.

Физическая нагрузка является частым триггером симптомов астмы и бронхоспазма, которые ведут к ограничению физической активности и могут серьезно ухудшать повседневную жизнь, в особенности у детей. Роль лейкотриенов как медиаторов воспаления в дыхательных путях при бронхоспазме из-за нагрузки при астме подтверждается в различных работах и систематических обзорах. Показано, что монтелукаст дает лучший бронхопротективный эффект, чем плацебо, при астме у детей 6–14 лет. Этот эффект сохраняется независимо от того, дается монтелукаст в виде однократной суточной дозы или в виде регулярной терапии. Защитные эффекты монтелукаста характеризовались значительным снижением максимального падения ОФВ₁, измеренного после нагрузки, и более быстрой по сравнению с плацебо обратимостью симптомов бронхиальной обструкции, связанных с нагрузкой. Протективный эффект монтелукаста, полученный после приема разовой дозы, сохраняется на срок до 24 часов [20].

D.G. Pegoni и соавт. оценивали действие монтелукаста по сравнению с плацебо в течение 3 дней лечения в различные интервалы времени (1, 2, 3, 4, 5, 6 и 8 часов) на первый и третий дни у 69 детей с БА. Авторы выявили значительное улучшение параметра ОФВ₁ с первого часа после лечения (11,4%, 95% ДИ 3,2–19,6%), остающееся относительно постоянным в течение долгого времени. Около 50% пациентов не ответили на лечение, что указывало на отсутствие

индивидуальной чувствительности к препарату. Одним из факторов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности, вероятно, является генетический полиморфизм. Долгосрочный бронхозащитный эффект монтелукаста оценен в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Улучшение функции легких наблюдалось после 4, 8 и 12 недель применения монтелукаста при легкой астме у взрослых (10 мг) и детей (5 мг) через 12 недель лечения, причем толерантность к бронхопротективному эффекту не развивалась. Стойкое дальнейшее улучшение и через 8 недель после прерывания лечения монтелукастом отличает этот препарат от других лекарственных средств, используемых для лечения бронхоспазма на физическую нагрузку (β_2 -агонисты, кортикостероиды и кромогликат натрия). Время приема препарата (утром или вечером) не влияет на эффективность монтелукаста.

Сальбутамол был значительно более эффективным, чем монтелукаст (100% и 55% полностью защищенных пациентов соответственно), однако по сравнению с длительно действующими β_2 -агонистами монтелукаст является более эффективным средством для краткосрочной защиты от бронхоспазма при физической нагрузке. Монтелукаст лучше, чем будесонид (сам по себе или в комбинации с формотеролом), защищал от бронхоспазмов из-за физической нагрузки.

S.C. Lazarus и соавт. сравнивали действие монтелукаста и беклометазона (160 мкг 2 раза в день) на курящих и некурящих пациентах с легкой астмой. В течение 8 недель улучшение при приеме ингаляционных кортикостероидов (ОФВ₁, пиковая скорость выдоха и PD20) отмечено только у некурящих, что подтверждает снижение эффективности у курильщиков. Лечение монтелукастом приводило к росту пиковой скорости выдоха у курильщиков, однако показатели качества жизни улучшились только у

некурящих. Полученные результаты позволили предположить, что АЛР могут быть альтернативным методом лечения для курильщиков, страдающих астмой. Изучение влияния пассивного курения у детей школьного возраста в течение 5 месяцев на эффект терапии монтелукастом или плацебо в дополнение к их стандартному лечению показало, что дети с высокой степенью воздействия сигаретного дыма реагировали на монтелукаст уменьшением клинических симптомов, а также снижением концентрации LTE₄ в моче и потребления β_2 -агонистов.

Все большее число эпидемиологических и клинических данных свидетельствует о том, что ожирение может оказывать значительное влияние на риск развития астмы, ее тяжесть и контроль. Ожирение считается частично ответственным за неконтролируемость астмы и изменение ответа на противоастматическое лечение. Повышение уровня лейкотриенов в моче было зарегистрировано у пациентов с более высоким ИМТ. Это позволяет предположить, что АЛР могут обеспечить эффективное лечение при данном клиническом фенотипе.

Заключение

В ответе на лечение бронхиальной астмы (БА) участвуют различные факторы: генетический полиморфизм, тяжесть БА и связанные с ней сопутствующие заболевания, воздействие табачного дыма. Необходимо отметить, что приведенные рекомендации основаны на многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, доказавших эффективность и хорошую переносимость оригинального монтелукаста. Хорошая переносимость и простой способ введения монтелукаста позволяют использовать его для начального контролирующего лечения легкой астмы у детей, астмы в сочетании с аллергическим ринитом, вирус-индуцированной астмы как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. ■

Список литературы

1. Результаты лечения детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом антагонистами лейкотриеновых рецепторов в сочетании с интервальными гипоксическими тренировками / Н.А. Геппе, И.М. Фарбер, У.С. Малявина, Т.В. Курчакова [и др.] // *Вопр. практ. педиатрии*. 2009. №3. С. 28–33.
2. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy / N.W. Johnston, P.J. Mandhane, J. Dai, J.M. Duncan [et al.] // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120. N3. P. e702–e712.
3. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis / H. Bisgaard; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003. Vol. 167. N3. P. 379–383.
4. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics / P. Giouleka, G. Papatheodorou, P. Lyberopoulos, A. Karakatsani [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 41. N1. P. 30–38.
5. Busse W.W. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 1996. Vol. 26. N8. P. 868–879.
6. Combined mediator blockade or topical steroid for treating the unified allergic airway / M.L. Barnes, D. Menzies, T.C. Fardon, P. Burns [et al.] // *Allergy*. 2007. Vol. 62. N1. P. 73–80.
7. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma / C.E. Baena-Cagnani, W.E. Berger, L.M. DuBuske, S.E. Gurne [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2003. Vol. 130. N4. P. 307–313.
8. Ducharme F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children / F.M. Ducharme, F.Di Salvo // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004. N1: CD002314.
9. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma / I. Stelmach, T. Grzelewski, P. Majak, J. Jerzynska [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. N1. P. 383–389.
10. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity / W.W. Busse, T.B. Casale, M.S. Dykewicz, E.O. Meltzer [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2006. Vol. 96. N1. P. 60–68.
11. Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma / H. Bisgaard, A. Swern, C.A. Tozzi, Q. Yu [et al.] // *Eur. Respir. J*. 2004. Vol. 24. Suppl. 48. P. S2350.
12. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2011. URL: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp> (дата обращения – 15.09.2013).
13. Grzelewski T. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options / T. Grzelewski, I. Stelmach // *Drugs*. 2009. Vol. 69. N12. P. 1533–1553.
14. Hallstrand T.S. An update on the role of leukotrienes in asthma / T.S. Hallstrand, W.R. Jr. Henderson // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 10. N1. P. 60–66.
15. Kelsay K. Assessing risk: Data from montelukast clinical trials // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009. Vol. 124. N4. P. 697–698.
16. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group / B. Knorr, J. Matz, J.A. Bernstein, H. Nguyen [et al.] // *JAMA*. 1998. Vol. 279. N15. P. 1181–1186.
17. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma / H. Bisgaard, S. Zielen, M.L. Garcia-Garcia, S.L. Johnston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005. Vol. 171. N4. P. 315–322.
18. Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study / H. Bisgaard, M.L. Garcia-Garcia, S.L. Johnston, L. Gilles [et al.] // *Eur. Respir. J*. 2004. Vol. 24.
19. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children / J.P. Kemp, D.P. Skoner, S.J. Szeffler, K. Walton-Bowen [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1999. Vol. 83. N3. P. 231–239.
20. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast / D.S. Pearlman, J. van Adelsberg, G. Philip, S.A. Tilles [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2006. Vol. 97. N1. P. 98–104.
21. Peters-Golden M. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis / M. Peters-Golden, M.M. Gleason, A. Togias // *Clin. Exp. Allergy*. 2006. Vol. 36. N6. P. 689–703.
22. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction / J.H. Kim, S.Y. Lee, H.B. Kim, B.S. Kim [et al.] // *Pediatr. Pulmonol*. 2005. Vol. 39. N2. P. 162–166.
23. Rabinovitch N. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast / N. Rabinovitch, M. Strand, K. Stuhlman, E.W. Gelfand // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. N6. P. 1365–1371.
24. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empt Study. 100th International Conference American Thoracic Society. May 21–26, 2004, Orlando, Florida, USA / C.F. Robertson, R.L. Henry, C. Mellis, D. Fitzgerald [et al.]. Abstract. P. A53.
25. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction / G. Philip, D.S. Pearlman, C. Villaran, C. Legrand [et al.] // *Chest*. 2007. Vol. 132. N3. P. 875–883.
26. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma / S.C. Lazarus, V.M. Chinchilli, N.J. Rollings, H.A. Boushey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. Vol. 175. N8. P. 783–790.
27. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis / G. Philip, A.S. Nayak, W.E. Berger, F. Leynadier [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin*. 2004. Vol. 20. N10. P. 1549–1558.
28. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction / D.G. Peroni, L. Pescolliderungg, M. Sandri, I. Chinellato [et al.] // *Respir. Med*. 2011. Vol. 105. N12. P. 1790–1797.
29. Virchow J.C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis / J.C. Virchow, C. Bachert // *Respir. Med*. 2006. Vol. 100. N11. P. 1952–1959.
30. Wilson A.M. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / A.M. Wilson, P.M. O'Byrne, K. Parameswaran // *Am. J. Med*. 2004. Vol. 116. N5. P. 338–344.

Впервые опубликовано в журнале «Доктор. РУ. Пульмонология», №8(86), 2013, стр. 46–50.



Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах



Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г.
Нижегородская государственная медицинская академия, г. Н. Новгород

Проанализированы факторы риска и основные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких. На основании этих сведений и результатов собственных исследований предложено оригинальное научно обоснованное определение этой патологии, отражающее основные патогенетические процессы в бронхах, паренхиме легких, легочных сосудах, а также функциональные нарушения и ведущие клинические синдромы.

Исторический период научного познания обструктивных заболеваний органов дыхания охватывает более двух столетий. Лишь в 1959 г. впервые на международном уровне попытались унифицировать подходы к интерпретации бронхолегочной патологии [1]. Основной трудностью было отсутствие единых терминов, использовавшихся для обозначения хронических легочных заболеваний. В Западной Европе чаще пользовались термином «бронхит» [2], в США – «эмфизема» [2], а в странах Восточной Европы и в СССР – «хроническая пневмония» и «хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)» [3]. Впоследствии появился термин «хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ)», под которым понимали хронический обструктивный бронхит и бронхиальную астму среднетяжелого и тяжелого течения [4]. В середине 90-х гг. прошлого столетия вышеупомянутые определения трансформировались в понятие «хронические обструктивные болезни легких» (в англоязычной

литературе – chronic obstructive pulmonary disease, COPD), объединяющее группу хронических заболеваний респираторной системы, основным признаком которых является прогрессирующая необратимая бронхиальная обструкция и нарастание хронической дыхательной недостаточности [5]. В эту группу входили хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, некоторые формы бронхиальной астмы, а также бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и облитерирующий бронхиолит [5].

В 2001 г. на основании доклада рабочей группы Национального института сердца, легких и крови, и ВОЗ была принята Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Программа GOLD) [6]. В 2009 г. вышло последнее издание этой Программы, пересмотренное и обновленное [7]. В России по инициативе Российского респираторного общества создана Федеральная программа по ХОБЛ, дополненная и переработанная в 2006 г. [8]. Следует отметить,

что и в литературе, и в официальных документах отсутствует единое четкое и согласованное определение этого заболевания, хотя понятие «хроническая обструктивная болезнь легких» уже распространено в клинической практике и рекомендовано к использованию в Международной классификации болезней X Пересмотра (МКБ-X) [7–11]. На основании анализа результатов исследований различных научных медицинских школ, имеющих в литературе сведений о патогенезе и течении этой патологии, собственных исследований мы сформулировали следующее определение ХОБЛ: хроническая обструктивная болезнь легких – это системное прогрессирующее заболевание, главным патогенетическим механизмом которого является аномальная воспалительная реакция дыхательных путей на некоторые вдыхаемые частицы и газы, характеризующееся постоянно прогрессирующими процессами обструкции (от функциональных до стойких морфологических) на различных уровнях бронхиального де-

рева (нарушение вентиляции) и деструкцией паренхимы (нарушение газообмена), приводящими к ремоделированию легочных сосудов и сердца, клиническими проявлениями которого являются дыхательная недостаточность, легочная гипертензия с развитием хронического легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности.

В предлагаемом определении мы целенаправленно стремились отойти от имеющихся в литературе понятий «неполностью обратимая обструкция», «слабо обратимая обструкция», «частично обратимое ограничение воздушного потока» [7–10]. Большинство авторов согласны с утверждением, что при ХОБЛ на фоне длительно существующего аномального воспаления наблюдается прогрессирующее развитие фиброза в стенке бронхов различного калибра, замещение мышечных волокон соединительной тканью [9, 12]. Это явление необратимо и на современном этапе лечения и реабилитации не может быть остановлено [7]. Возможно лишь замедлить прогрессирование ХОБЛ, исключив факторы риска или снизив степень их воздействия [7–10]. Обратимость обструкции наблюдается только при применении лекарственных препаратов, и даже в этом случае она будет неполной и временной [7].

Становится очевидным главное отличие от ХОБЛ так называемого хронического необструктивного бронхита, или бронхита курильщика (термин, который, безусловно, имеет право на существование) – отсутствие обструкции бронхиального дерева и повреждения паренхимы легких. При хроническом необструктивном бронхите активность воспаления – невысокая, отсутствуют критические нарушения вентиляции, не разрушаются альвеолы и не возникают связанные с этим нарушения газообмена. Это лишь хроническое вялотекущее воспаление слизистой оболочки бронхов с нарушением их дренажной функции под воздействием табачного дыма. Необструктивный бронхит имеет место практически у каждого курильщика [7, 8]. При

бронхиальной астме наблюдается обратимая обструкция бронхов, основным компонентом которой является преимущественно бронхоспазм [5].

Статистические данные о заболеваемости ХОБЛ в России недостоверны ввиду имеющихся терминологических расхождений, приводящих к гиподиагностике заболевания. Согласно сведениям ВОЗ, к 2020 г. эта патология займет пятое место среди двенадцати наиболее распространенных болезней в мире, а также третье место (сейчас шестое) среди причин смертности [6, 13].

К настоящему времени четко определены факторы риска возникновения ХОБЛ, главным из которых является курение [13]. 90% больных ХОБЛ – заядлые курильщики. В 10% случаев болезнь связана с загрязнением атмосферного воздуха, профессиональными вредностями и генетическим дефектом в виде дефицита α_1 -антитрипсина, который является основным ингибитором эластазы нейтрофилов [6, 7, 14]. Однако не следует думать, что у всех без исключения курильщиков развивается ХОБЛ. Этой болезнью страдают лишь 20% из них [7, 8, 15]. Очевидно, имеет место наследственная «уязвимость» бронхолегочной системы и соответственно ее неустойчивость к воздействию табачного дыма [15, 16]. Бактериальная и вирусная инфекции лишь усиливают воспалительные реакции, обуславливая в ряде случаев прогрессирование заболевания, но не вызывая его возникновения [6, 7].

Пусковым механизмом возникновения ХОБЛ является развитие выраженного аномального воспалительного процесса в мелких бронхах под воздействием сигаретного дыма или других раздражителей (продукты сгорания топлива). Наблюдается инфильтрация стенок бронхиол альвеолярными макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами, развивается фиброз стенок [13, 17].

Морфологические изменения дыхательных путей характеризуются метаплазией эпителия, гибелью

его ресничек, гипертрофией секретирующих слизь подслизистых желез, увеличением массы гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей [18]. Все это приводит к увеличению продукции слизи, появлению мокроты, нарушению дренажной функции бронхов. Особенностью поражения периферических дыхательных путей является сужение бронхов в результате их фиброза [13, 19]. Эти процессы определяют раннюю и быструю обструкцию мелких бронхов – главное патогенетическое звено, определяющее запуск каскада реакций [13].

При разрушении нейтрофилов выделяется большое количество протеаз. Очевидно, что антипротеолитическая система (α_1 -антитрипсин, тканевые ингибиторы протеаз TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) не может противостоять увеличивающейся концентрации и активности протеолитических ферментов: наблюдается аутолиз межальвеолярных перегородок и разрушение эластического каркаса легких [20–22]. Это приводит к развитию центриацинарной эмфиземы и появлению ее клинического признака – дыхательной недостаточности [9]. Не исключается, что высокая активность антипротеазной системы является фактором, предупреждающим прогрессирование ХОБЛ и развитие эмфиземы у курильщиков [13]. У пациентов с наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина деструкция альвеолярных стенок происходит на всем протяжении легкого, т.е. имеет место панацинарная эмфизема [9].

С ранних стадий ХОБЛ развивается не только местное (бронхолегочное), но и системное воспаление, так как цитокины и свободные радикалы начинают вырабатываться не только в бронхолегочной, но и в сердечно-сосудистой системе. Это подтверждает повышенный уровень маркеров воспаления в периферической крови, а именно: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α) [13,



23]. Усиливая продукцию цитокинов, СРБ активизирует систему комплемента, стимулирует захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, а также усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [24].

В литературе имеется достаточно доказательств, что свободно-радикальное окисление (СРО) играет важную роль в патогенезе ХОБЛ [9, 25]. Свободные радикалы представляют собой молекулы (перекиси водорода) или фрагменты молекул (супероксидный анион, гидроксильный радикал), имеющие в одном из атомов кислорода неспаренный электрон и способные вступать во взаимодействие между собой с образованием перекиси водорода или непосредственно окислять органические молекулы [9, 25]. Свободные радикалы имеются в сигаретном дыме, а также образуются при активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Среди отрицательных эффектов свободных радикалов можно назвать ингибирование протеаз, активацию ядерного фактора (NF-kB), фактора некроза опухоли α и интерлейкина-8, которые вызывают активацию нейтрофилов [13, 26]. Процессы перекисидации ведут к образованию биологически активных веществ: в повышенном количестве высвобождаются гистамин, серотонин, которые индуцируют бронхоспазм, способствуют сгущению мокроты и, как следствие, – утяжелению ХОБЛ [7].

Свободно-радикальное окисление не локализовано, развивается лавинообразно в любых тканях и органах и контролируется физиологической антиоксидантной системой, которая состоит из двух механизмов – антирадикальной цепи «глутатион–аскорбат–токоферол», ингибирующей СРО на стадии образования свободных радикалов, и группы антиоксидантных ферментов (пероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза), элиминирующих образовавшиеся перекиси [7, 27]. В норме в системе окислители–антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение баланса в пользу окислителей приводит к инициации СРО

и развитию так называемого оксидативного стресса, который выражается в избыточной продукции свободных радикалов в условиях недостаточной антиоксидантной защиты [27].

Вследствие гипоксии (нарушение вентиляции и газообмена) происходит значительное повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к выбросу катехоламинов, в частности норадреналина, даже при стабильном характере бронхиальной обструкции [25, 28]. Повышается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. Параллельно снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин (PGI₂), простаглицлин E₂ (PGE₂) и оксид азота (NO), которому придается особое значение в генезе легочной гипертензии у больных ХОБЛ [28].

Синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой (NOS). Существует три изоформы NOS: нейрональная – nNOS, индуцибельная (макрофагальная) – iNOS, эндотелиальная – eNOS [29–32]. О концентрации NO судят по содержанию в крови его метаболитов – NO₂ и NO₃ [31].

Действие NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки связано с активностью eNOS. В начале развития ХОБЛ происходит повышение как общего, так и локального (в сосудах малого круга кровообращения) синтеза NO, направленное на расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения, т.е. носит компенсаторный характер [28].

По мере прогрессирования заболевания происходит снижение активности eNOS и, следовательно, синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию, прогрессивно нарушается равновесие вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов в пользу последних [28]. Возникает состояние дисфункции эндотелия. Дальнейший синтез NO происходит в основном уже не под воздей-

ствием eNOS, а определяется iNOS, активность которой возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [28]. Как известно, такой «другой» NO в данном случае не будет обладать свойством вазодилатации [32]. Таким образом, у больных ХОБЛ уровни метаболитов NO (NO₂, NO₃) в крови не отражают истинное количество «вазодилатирующего» NO и не позволяют определить концентрации «различных» NO, образующихся под контролем разных NO-синтаз. По всей видимости, большее клиническое значение будет иметь определение содержания и активности эндотелиальной и макрофагальной NO-синтаз.

Оксид азота в высоких концентрациях оказывает прямое токсическое действие на миокард и легочную ткань, активизируя процессы интерстициального роста и фиброза, в том числе и в стенках легочных артерий, что получило название ремоделирования сосудов. Последнее характеризуется миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, развитием фиброэластоза стенки сосуда, пролиферацией средней оболочки артерии, утолщением адвентиции [19, 21, 33]. Однажды возникнув, такие явления неуклонно прогрессируют и усугубляются [7].

Морфофункциональные отклонения в правом желудочке выявляются на самых ранних стадиях заболевания [34]. Главной причиной является ремоделирование сосудов легких, что сопровождается уменьшением их внутреннего диаметра, снижением эластичности и, следовательно, ростом периферического сопротивления малого круга кровообращения и закономерным повышением нагрузки на правый желудочек. Наблюдается увеличение массы миокарда правого желудочка и толщины передней стенки, диастолического и систолического размеров, что сопровождается его диастолической дисфункцией. Гипертрофируется межпредсердная перегородка, повышается среднее давление в легочной артерии, и в итоге развивается выраженная си-

столическая дисфункция правого желудочка [34, 35].

У больных ХОБЛ на этапе формирования компенсированного хронического легочного сердца в процесс ремоделирования закономерно вовлекаются левые отделы [34]. Наблюдается гипертрофия левого желудочка с увеличением его размеров (в том числе и за счет увеличения полостей) [34]. Возникает диастолическая дисфункция левого желудочка. При декомпенсированном хроническом легочном сердце снижается фракция выброса левого желудочка и присоединяется систолическая дисфункция [35]. По всей видимости, процессы ремоделирования сердца, приводящие в конечном итоге к развитию хронической сердечно-легочной недостаточности у больных ХОБЛ, неизбежны при естественном течении заболевания.

По мере прогрессирования ХОБЛ увеличивается число аритмий, пусковыми механизмами которых являются: изменение плотности и чувствительности бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой

системы, активация процессов перекисного окисления липидов, гипоксия, дилатация полостей сердца [7, 36–41]. Нарушения ритма в еще большей степени изменяют гемодинамику и способствуют дальнейшей морфофункциональной перестройке сердечной мышцы.

Заключение. Хроническая обструктивная болезнь легких является самостоятельной нозологической формой, системной патологией, и именно с этой позиции следует рассматривать механизмы патогенеза, звенья естественного течения, а также потенциальные методы диагностики и лечения ХОБЛ. Заболевание имеет тенденцию к весьма быстрому распространению, что связано с возрастающей интенсивностью воздействия факторов риска: курение, загрязнение окружающей среды, наследственные причины.

Аномальная воспалительная реакция дыхательных путей на некоторые вдыхаемые частицы и газы, являющаяся главным звеном возникновения и прогрессирования ХОБЛ, запускает большинство патогенетических механизмов, которые носят характер так называемых порочных кругов. Это является причиной непрерывного прогрессивного естественного течения заболевания.

Отличием ХОБЛ от других легочных заболеваний является постоянно прогрессирующая обструкция бронхов: от функциональной (бронхоспазм) до морфологической (развитие фиброза стенок бронхов и их значительное сужение). Уменьшение степени обструкции бронхов возможно только при применении лекарственных средств.

Предложенное определение ХОБЛ показывает основные патогенетические процессы в бронхах, паренхиме легких, легочных сосудах, а также функциональные нарушения и ведущие клинические синдромы, определяющие выбор методов лечения заболевания и позволяющие провести четкую дифференциальную диагностику. Такое более четкое и полное определение ХОБЛ позволит обеспечить точную раннюю диагностику заболевания, а, следовательно, и раннее назначение лечения, что поможет замедлить течение патологического процесса. ■

Предложенное определение ХОБЛ показывает основные патогенетические процессы в бронхах, паренхиме легких, легочных сосудах, а также функциональные нарушения и ведущие клинические синдромы, определяющие выбор методов лечения заболевания и позволяющие провести четкую дифференциальную диагностику. Такое более четкое и полное определение ХОБЛ позволит обеспечить точную раннюю диагностику заболевания, а, следовательно, и раннее назначение лечения, что поможет замедлить течение патологического процесса. ■

Список литературы

1. Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14: 286–299.
2. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. Lancet 1965; 1: 775–779.
3. Лешукович Ю.В. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб; 1986.
4. Кокосов А.Н. Хронический бронхит. Санкт-Петербургские врачебные ведомости 1993; 2: 3–8.
5. Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А.Г. Чучалина. СПб; 1998; 512 с.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М: Издательский дом «Атмосфера»; 2007; 96 с.
8. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Н. Кокосова. СПб; 2002; 286 с.
9. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Тер архив 1999; 12: 74–78.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1. Женева: ВОЗ; 1995.
11. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы: сходства и различия. Consilium Medicum 2001; 3: 3–13.
12. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine 2000; 343(4): 269–280.
13. Camelier A.A., Winter D.H., Jardim J.R. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. J Bras Pneumol 2008; 34(7): 514–527.
14. Stefano A., Capelli A., Lusuardi M. et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1277–1285.
15. ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932–946.
16. Reid L.M., Bai T.R. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Rev 1996; 39: 259–263.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «СТМ», 1/2011, стр. 112–116.



Механизмы развития и принципы терапии синдрома бронхиальной обструкции при острых респираторных вирусных инфекциях



Юренив Г.Л., Юренива-Тхоржевская Т.В.
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова.

Обсуждается роль острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в развитии бронхообструктивного синдрома (БОС). Описаны основные патогенетические механизмы обструктивного поражения дыхательных путей, роль мускариновых холинорецепторов и β_2 -адренорецепторов. Подробно рассмотрены методы лечения БОС при ОРВИ. Особое внимание уделено применению комбинированных бронхолитиков в форме дозированного аэрозольного ингалятора, в частности комбинации фенотерола и ипратропия (Беродуал Н). Сделан вывод о более эффективном действии сочетанного использования бронходилататоров двух классов во многих клинических ситуациях.

Состояние проблемы

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются основной причиной заболеваемости и обращения за медицинской помощью как взрослых, так и детей. Например, в 2012 г. в России было зарегистрировано почти 4,6 млн. случаев различных острых инфекционных и паразитарных заболеваний, из которых примерно 90% приходилось на ОРВИ [1]. Наряду с ринитом, конъюнктивитом, фарингитом и ларингитом одним из частых клинических проявлений ОРВИ является острый бронхит, который сопровождается развитием бронхообструктивного синдрома (БОС) более чем у 60% больных [2]. В свою очередь, из всех случаев острого обструктивного бронхита, индуцированного ОРВИ, почти у 19% пациентов вентиляционные нарушения достигают умеренной или даже тяжелой степени. Поэтому для клинициста очень важно представлять, какие острые и хронические эффекты могут оказывать эти повсеместно распространенные инфекции на респираторную функцию.

Органы дыхания особенно уязвимы для вирусного повреждения в детском возрасте из-за относительно низкой воздушной проводимости незрелых периферических дыхательных путей (ДП). Бронхиолиты, вызываемые преимущественно респираторно-синцитиальным вирусом, из всех респираторных вирусных заболеваний имеют наибольшее клиническое значение в педиатрической практике, поскольку они являются одним из важнейших факторов риска развития хронической обструктивной патологии во взрослом периоде жизни. Предполагается, что это связано с тем, что перенесенный в детском возрасте бронхиолит является причиной последующего нарушения нормальной пролиферации бронхиол и альвеол [3].

Среди взрослых пациентов значительным нарушениям проходимости нижних ДП в наибольшей степени подвержены лица, страдающие хронической обструктивной патологией. В том числе на фоне ОРВИ развиваются практически облигатные обострения бронхиальной астмы

(как аллергической, так и неаллергической) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Основным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних ДП при ОРВИ у взрослых является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности ирритантных (быстро реагирующих) кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева и обнажения нервных окончаний ветвей блуждающего нерва. Как известно, нервные окончания проникают через базальную мембрану стенки бронхов и располагаются между клетками реснитчатого мерцательного эпителия. Следствием их обнажения становится доступность для воздействий как механических и химических раздражителей, так и медиаторов воспаления, выделяющихся из эффекторных клеток, которые перемещаются в зону воспаления, вызванного вирусной инфекцией. Помимо этого, на фоне ОРВИ нередко может иметь место вирусная альтерация вегета-

тивной и гуморальной регуляции тонуса ДП. Вирусная инфекция способна также усугублять воздействие на респираторную систему обычных аэрополлютантов [3].

Вегетативная иннервация бронхов

Ввиду того что в развитии бронхиальной обструкции при ОРВИ исключительно важную роль играют нарушения функции вегетативной (автономной) нервной системы (ВНС), необходимо кратко вспомнить основы вегетативной регуляции ДП. Бронхи имеют парасимпатическую (холинергическую) иннервацию, тогда как симпатические нервные окончания в бронхах отсутствуют, и баланс двух отделов ВНС достигается за счет циркулирующих в крови катехоламинов. Парасимпатические ядра расположены в среднем и продолговатом мозге, а также в крестцовой части спинного мозга. Легкие иннервируются от ядер продолговатого мозга нервными волокнами, входящими в состав блуждающих нервов. Эти достаточно длинные волокна заканчиваются в парасимпатических ганглиях (узлах) и потому называются преганглионарными. Ганглии расположены в стенке иннервируемого образования (в стенке бронхов), и в связи с этим постганглионарные волокна очень короткие. Они, в свою очередь, заканчиваются синапсами, через которые происходит непосредственное распространение нервных импульсов, в том числе на гладкомышечные клетки и слизистые железистые стенки бронхов. Передача электрических импульсов в парасимпатическом отделе ВНС осуществляется при

участии нейромедиатора ацетилхолина (АХ), который в процессе выполнения своих функций связывается со специфическими рецепторами. В органах дыхания наиболее важную роль играют мускариновые холинорецепторы (М-ХР), среди которых выделяют несколько подтипов (рис. 1).

M_1 -холинорецепторы (M_1 -ХР) в парасимпатических ганглиях (расположены на постганглионарных нейронах) способствуют проведению нервного импульса, поэтому их активация в конечном счете приводит к повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхиального дерева и усилению секреции слизи. Активация M_2 -ХР на постганглионарных нервных окончаниях (в пресинаптической зоне) тормозит дальнейшее высвобождение АХ в нейромышечном синапсе по принципу отрицательной обратной связи, что способствует снижению тонуса гладкомышечных клеток и уменьшению объема бронхиального секрета. Наконец, M_3 -ХР, которые находятся непосредственно на гладкой мускулатуре бронхов и слизистых желез (в постсинаптической зоне), также обеспечивают при своей активации холинергические влияния, а значит, бронхоконстрикцию и усиление секреции бронхиальных желез [4, 5].

Гладкая мускулатура бронхов имеет также β_2 -адренорецепторы (β_2 -АР), расположенные в цитоплазматической мембране каждого миоцита. Эти рецепторы представляют собой структуры, состоящие из последовательно расположенных аминокислот и имеющие сложную пространственную конфигурацию (рис. 2).

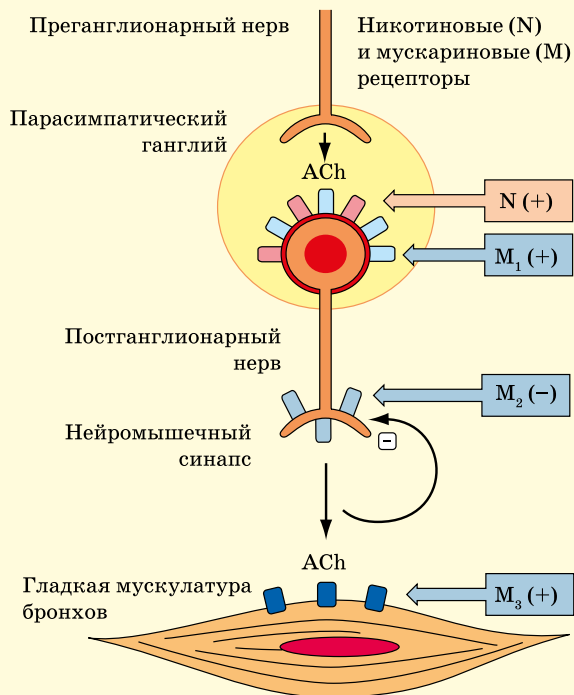


Рисунок 1. Рецепторный аппарат парасимпатического отдела ВНС. АСh – ацетилхолин.

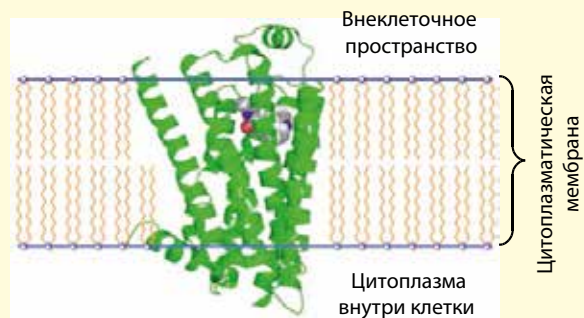


Рисунок 2. Кристаллографическая структура β_2 -АР (по [6]).

Активация β_2 -АР запускает цепочку последующих внутриклеточных событий, которые в итоге приводят к расслаблению гладкомышечных клеток (см. ниже).

Важные механизмы бронхиальной обструкции при ОРВИ

Имеются данные, что вирусные инфекции способны вызывать дисфункцию M_2 -ХР, следствием чего является выключение холинергической саморегуляции, а значит, происходит неконтролируемое усиление парасимпатической иннервации, что вполне может служить одним из механизмов развития БОС у больных ОРВИ. В частности, дисфункция M_2 -ХР при вирусном поражении была определена у пациентов с бронхиальной астмой [7, 8]. Очевидно, что такого рода клиническая ситуация для эффективного разрешения, скорее всего, потребует назначения ингаляционного холинолитика.

При ведении пациентов с ОРВИ особое внимание следует обращать на курильщиков, у которых из-за постоянной никотиновой стимуляции, как правило,



повышен холинергический тонус ДП, хотя зачастую это не сопровождается какими-либо субъективными жалобами. Известно, что ХОБЛ выявляется не у всех курильщиков, поскольку некоторые из них еще не имеют необходимого стажа курения, а другие просто генетически более устойчивы к повреждающему воздействию табачного дыма на бронхиальное дерево. Однако хронический катаральный бронхит обнаруживается почти у всех лиц, имеющих эту вредную привычку. На фоне ОРВИ у многих больных простым хроническим бронхитом возникает обструктивный компонент. Даже бронхоконстрикция умеренной степени, вызванная изменением холинергического тонуса, может заметно ограничивать движение воздушного потока по бронхиальному дереву, поскольку сопротивление ДП этому потоку обратно пропорционально их радиусу в четвертой степени [9]: $R \sim 1/r^4$.

Поэтому у курильщиков с ОРВИ также часто патогенетически обоснованным является назначение бронходилататоров из группы холинолитиков.

Лечение бронхиальной обструкции

Бронхообструктивный синдром при ОРВИ, как и во всех других случаях, требует назначения бронхорасширяющих средств. При этом ингаляционное введение препаратов имеет известные преимущества, связанные с тем, что доставка лекарственных веществ осуществляется непосредственно в бронхи и это дает возможность создания там высокой концентрации препарата, как правило, без угрозы серьезных побочных эффектов; другим преимуществом является высокая скорость наступления эффекта. Для ингаляционного введения лекарственных средств используются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы и небулайзеры.

В настоящее время, как и ранее, доступные для выбора врача бронхолитики представлены препаратами трех фармакологических групп – агонистами (стимуляторами) β_2 -АР, антихолинергическими

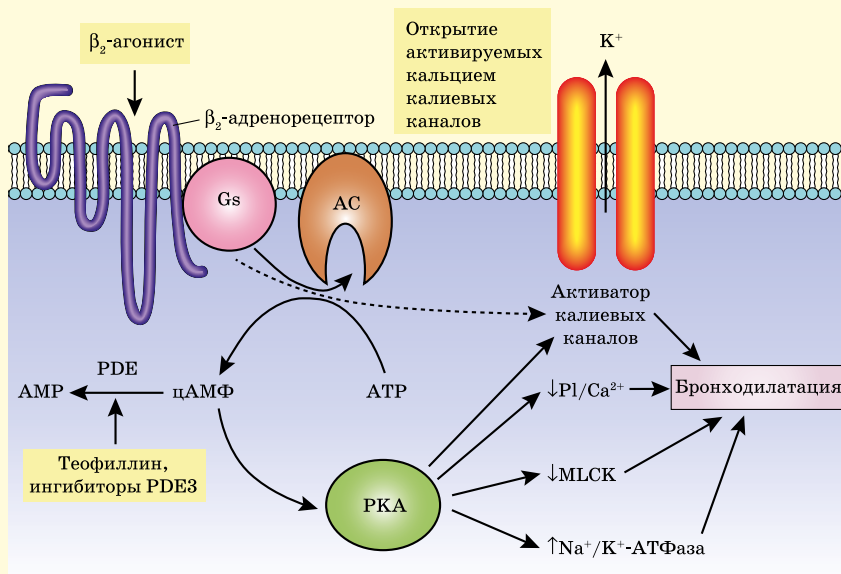


Рисунок 3. Молекулярные механизмы действия бронходилататоров (по [10]).

Активация β_2 -АР гладкомышечных клеток в стенке бронхов приводит к стимуляции G-протеина (Gs), что, в свою очередь, активирует фермент аденилатциклазу (adenyl cyclase – AC).

Под действием АС происходит превращение молекул аденозинтрифосфата (АТФ; adenosine triphosphate – АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).

Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ активирует фермент протеинкиназу А (protein kinase А – PKA), который фосфорилирует несколько целевых белков. Результатом этого является:

- открытие активируемых кальцием калиевых каналов;
- уменьшение интенсивности гидролиза фосфоинозитидов (phosphoinositide – PI);
- повышение активности фермента Na^+/K^+ -АТФазы;
- снижение активности киназы легких цепей миозина (myosin light chain kinase – MLCK).

Итогом этих процессов является лишение миозина способности соединяться с актином, что вызывает расслабление гладкой мускулатуры ДП.

Кроме того, β_2 -АР могут вступать в прямое взаимодействие с активируемыми кальцием калиевыми каналами (минуя АС, цАМФ и PKA) при посредничестве только Gs.

цАМФ разрушается при участии фермента фосфодиэстеразы (phosphodiesterase – PDE), который может быть ингибирован препаратами теофиллина или селективными ингибиторами PDE3, что определяет их бронходилатирующие свойства.

препаратами (АХП), которые также называют блокаторами М-ХР, или М-холинолитиками, и метилксантинами (теофиллин и его производные). В каждой из групп имеются лекарственные средства как короткого, так и длительного действия. Однако для лечения бронхиальной обструкции при ОРВИ обычно используются короткодействующие препараты. Это связано с вопросами лекарственной безопасности, поскольку при любом остро протекающем БОС пациенты, как правило, испытывают потребность в частом использовании бронходилататоров, и назначение препаратов длительного действия повышает риск передозировки и побочных эффектов терапии. По этой причине далее речь

пойдет именно о бронхорасширяющих препаратах короткого действия.

Для каждой группы бронхолитиков характерны свои особые пути достижения фармакологического эффекта. Молекулярные механизмы действия β_2 -агонистов и метилксантинов представлены на рис. 3 с пояснениями.

Следует отметить, что при использовании β -агонистов наиболее выраженный бронхолитический эффект развивается в дистальных отделах бронхиального дерева из-за наиболее плотного расположения β_2 -АР на уровне мелких бронхов.

Антихолинергические препараты блокируют М-ХР гладкомышечных клеток и слизистых желез бронхиального дерева за счет того,

что они имеют структурное сходство с молекулой АХ и являются его конкурентными антагонистами. Снижение холинергического тонуса гладкой мускулатуры приводит к расширению бронхов. При этом максимальный эффект развивается в проксимальных отделах ДП из-за наиболее плотного расположения М-ХР именно на уровне крупных и средних бронхов.

Таким образом, все бронходилататоры имеют общее свойство (способность расслаблять гладкую мускулатуру бронхиального дерева), но различные точки приложения и свои фармакологические особенности, наиболее важные из которых представлены в таблице.

Важно подчеркнуть, что кардиотоксический эффект β_2 -агонистов во многом определяется преодолением β_2 -селективности при их поступлении в организм в высоких дозировках, что ведет к взаимодействию с β_1 -АР сердца [11–13].

В связи с возможными кардиотоксическими реакциями на введение β -агонистов следует учитывать, что одним из закономерных последствий интоксикации и лихорадки у больных ОРВИ является тахикардия. Из курса нормальной физиологии известно, что повышение температуры тела на 1°C на фоне сопутствующих изменений общего метаболизма, как правило, сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений на 10 в 1 мин. В этих условиях дополнительная нагрузка на сердечно-сосудистую систему, которую могут оказать используемые в высоких дозировках β -агонисты, является крайне нежелательной.

Еще в 1980-х годах было установлено, что экспрессия β -АР во всех органах и тканях подвержена значительным изменениям в процессе развития, роста и инволюции организма [14, 15]. Поэтому у детей, особенно новорожденных и младенческого возраста, а также у пожилых людей реакция органов-мишеней, в наибольшей степени гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, на β -адреностимулирующие воздействия снижена. Вместе с тем эта особенность практически не распространяется на α -АР и холинорецепторы.

В связи с этим у перечисленных категорий пациентов имеет преимущество назначение комбинации β -агонистов с другими классами бронходилататоров, в первую очередь с холинолитиками из-за возможности их ингаляционного применения. Продолжение монотерапии β -агонистами, несмотря на их ограниченную эффективность, часто приводит к их бесконтрольному применению пациентами, что закономерно может осложняться кардиотоксической реакцией с развитием аритмий, иногда фатальных.

Комбинированные бронхолитики

В клинической практике довольно часто возникают ситуации, когда одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения ожидаемого эффекта, либо, когда для более полного ответа на лечение необходимо увеличение дозировки бронхолитика, сопряженное с риском серьезных нежелательных явлений терапии. В таких случаях оптимальной тактикой является одновременное назначение бронходилататоров с различными механизмами действия и разными точками приложения, что позволяет ограничиться умеренными дозировками препаратов. При сочетанном использовании лекарственных средств важно помнить о том, что потенцироваться могут не только полезные фармакологические свойства, но и нежелательные явления терапии. Например, при одновременном назначении β_2 -агонистов и метилксантинов возрастает вероятность негативных воздействий на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему, скелетную мускулатуру, углеводный и электролитный обмен. Кроме того, недостатком теофиллинов с точки зрения комбинации лекарственных средств является невозможность их ингаляционного использования (поскольку в бронхиальном дереве отсутствуют рецепторы, способные взаимодействовать с метилксантинами, и все фармакологические эффекты теофиллина и его производных возможны только при их пероральном или парентеральном приеме). Поэтому

наиболее эффективной, безопасной и выгодной с фармакологических позиций комбинацией является сочетание β_2 -агонистов с АХП, тем более что при этом осуществляется воздействие не только на два компонента бронхоконстрикции (симпатический и парасимпатический), но и на различные отделы ДП (проксимальные и дистальные).

Для врача, как и для пациента, намного удобнее, если применение комбинации бронхолитиков не связано с необходимостью использования нескольких различных упаковок лекарственных средств. Комбинированным бронхолитиком в форме ДАИ является Беродуал Н. В его состав входят фенотерол (50 мкг в каждой дозе) и ипратропий (по 20 мкг в пересчете на безводный ипратропия бромид в каждой дозе). Таким образом, Беродуал Н обладает антихолинергической активностью, эквивалентной таковой монопрепарата ипратропия (Атровент Н), и количество β -агониста является вдвое меньшим, чем в «чистом» препарате фенотерола (Беротек Н). Оба компонента настолько удачно дополняют друг друга, что этот состав не только обеспечивает выраженный бронходилатирующий эффект, но и дает этому лекарственному средству ряд неоспоримых преимуществ.

По скорости наступления эффекта (через 3–5 мин., с достижением максимума через 1–2 ч.) Беродуал Н не уступает другим ингаляторам, поскольку он содержит β -агонист (хотя и в меньшей дозировке), а сила бронходилатации и продолжительность действия (до 6–8 ч.) могут быть даже больше, поскольку оба компонента не просто суммируют свои фармакологические свойства, но оказывают взаимно потенцирующий эффект [16]. Явления тахифилаксии (снижение чувствительности к лекарственному средству при его длительном приеме) у Беродуала Н выражены значительно слабее, чем у монопрепаратов фенотерола и сальбутамола, благодаря наличию в его составе ипратропия. Два компонента Беродуала Н также удачно дополняют друг друга в отношении такого механизма БОС, как гиперсекреция слизи, поскольку фенотерол усиливает



Таблица. Особенности бронхолитиков разных классов

Характеристика	β2-агонисты	АХП	Метилксантины
Представители класса	Фенотерол Сальбутамол	Ипратропий	Эуфиллин
Формы выпуска и используемые дозировки для взрослых	<ul style="list-style-type: none"> • ДАИ (Беротек Н и все препараты сальбутамола) – по 100 мкг в 1 дозе, в упаковке 200 доз; за сутки не более 8 доз • Капли для небулайзерной терапии (только Беротек, так как препараты сальбутамола имеют другие формы выпуска) – по 1000 мкг в 1 мл (50 мкг в 1 капле); назначают по 0,5 мл (10 капель = 500 мкг) 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 4 мл (4 мг) 	<ul style="list-style-type: none"> • ДАИ (Атровент Н) – по 20 мкг в 1 дозе, в упаковке 200 доз; максимальное количество ингаляций в сутки – 12 • Капли для небулайзерной терапии (Атровент) – по 250 мкг в 1 мл (12,5 мкг в 1 капле); назначают по 2 мл (40 капель = 500 мкг) 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 8 мл (2 мг) 	<ul style="list-style-type: none"> • Таблетки по 0,15 г; по 1 таблетке 3 раза в день после еды. Максимальная разовая доза – 3 таблетки. Максимальная суточная доза – 1,5 г (10 таблеток) • Растворы для внутривенных вливаний (2,4% – 5 и 10 мл) и для внутримышечных инъекций (24% – 1 мл) • Бронходилатирующие свойства проявляются при концентрации эуфиллина в плазме крови 10–20 мкг/мл
Влияние на секрецию слизи и мукоцилиарный клиренс	Усиление мукоцилиарного клиренса	Уменьшение секреции слизи без угнетения мукоцилиарного клиренса	Усиление мукоцилиарного клиренса
Прочие положительные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренное снижение сосудистой проницаемости • Умеренное ограничение высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток 	<ul style="list-style-type: none"> • Предотвращение рефлекторного бронхоспазма в ответ на вдыхание холодного воздуха и раздражающих веществ • Препарат выбора при бронхоспазме на фоне приема β-блокаторов 	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция дыхательного центра • Улучшение сокращения диафрагмы • Снижение легочного сосудистого сопротивления
Возможность ингаляционного введения	+	+	–
Нежелательные явления терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Кардиотоксическое действие (тахикардия, нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT, повышение систолического артериального давления) • Тремор скелетной мускулатуры • Нервозность, бессонница, головная боль, головокружение • Тошнота, рвота • Гипергликемия, гипокалиемия, кратковременная гипоксемия (за счет ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений) • Передозировка повышает риск смерти у пожилых пациентов 	<ul style="list-style-type: none"> • Головная боль, сухость во рту, редко нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, запор) • Иногда кашель, местное раздражение ДП • Редко кожная сыпь и другие аллергические реакции • Редко нарушение аккомодации, задержка мочи (легко обратимы) • Очень редко тахикардия, сердцебиение, перебои (АХП безопаснее β-агонистов и не обладают столь выраженным кардиотоксическим и аритмогенным действием) • Нет дозозависимого влияния на смертность пациентов, в том числе пожилых 	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота, рвота, боли в животе, диарея • Частое мочеиспускание • Синусовая и пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, артериальная гипотензия • Гипергликемия, гипокалиемия, нарушения кислотно-щелочного равновесия, рабдомиолиз • Головная боль, возбуждение, нервозность, раздражительность, бессонница, тремор • Дезориентация, судороги, кома • При передозировке могут возникнуть угрожающие жизни состояния (токсическая концентрация эуфиллина в плазме крови – более 20 мкг/мл, однако первые побочные явления описаны при 8–15 мкг/мл)
Тахифилаксия (снижение чувствительности к препарату при длительном использовании)	+	–	–
Общая характеристика группы	Используются в клинической практике наиболее часто, поскольку обладают выраженным и быстрым (начало действия через 1–3–5 мин.) бронхорасширяющим эффектом, могут применяться ингаляционно. Максимальный эффект достигается через 30–90 мин. и продолжается до 5 ч. Однако их назначение требует осторожности и врачебного контроля из-за возможных негативных эффектов терапии	Очень эффективные бронхолитики, уступающие β-агонистам в основном в скорости наступления эффекта (в течение 30 мин.); при этом максимальная выраженность фармакологического действия достигается через 1–2 ч. и продолжается до 6 ч.	Не являются препаратами первой линии, в том числе из-за сравнительно слабого бронхолитического эффекта, невозможности использовать ингаляционно, малой широты терапевтического действия (эффективная терапевтическая доза близка к токсической) и способности к нежелательному взаимодействию со многими другими препаратами

мукоцилиарный клиренс, а ипратропий способствует уменьшению выработки бронхиального секрета. Максимально в сутки можно принимать до 8 ингаляций дозированного аэрозоля. Однако вдвое меньшая (по сравнению с любым из монопрепаратов) дозировка β -агониста существенно снижает риск нежелательных явлений и оставляет резервные возможности для усиления терапии. Поэтому Беродуал Н безопаснее в отношении возможных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у кардиологических больных, пожилых пациентов, детей и у лиц с лихорадкой и вирусной интоксикацией. Важно также учитывать, что комбинированный препарат стоит дешевле двух отдельных лекарственных средств, что наряду с удобством применения (два бронхолитика в одном ингаляторе) значительно повышает приверженность больных к лечению, а значит, улучшает клинические результаты врача.

Заключение

Таким образом, течение ОРВИ нередко сопровождается развитием БОС, лечение которого требует назначения бронхолитиков, причем предпочтение в таких случаях отдается ингаляционным препаратам. Возможности использования наиболее эффективных и быстродействующих бронходилататоров – β_2 -агонистов – часто ограничены соображениями безопасности терапии, в первую очередь из-за вероятности развития кар-

диотоксического эффекта. В группу риска в этом отношении входят дети раннего возраста и пожилые пациенты, больные с сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы, а также лица с выраженной тахикардией на фоне вирусной интоксикации и высокой лихорадки. В подобных ситуациях показано снижение дозировки β_2 -агониста и сочетание его с бронхолитиком из группы АХП.

Особую категорию больных составляют пациенты с хронической обструктивной патологией, у которых на фоне ОРВИ происходит обострение основного заболевания. У больных бронхиальной астмой часто оправданным является совместное назначение бронхолитиков из разных групп, поскольку они уже получают β_2 -агонисты в составе базисной терапии и дополнительное их применение легко может обернуться передозировкой. Для пациентов с ХОБЛ терапией первой линии являются АХП, поэтому при обострении этого заболевания часто хороший эффект также может быть достигнут при сочетанном использовании препаратов разных классов: β_2 -агонистов и АХП короткого действия.

У курильщиков, не страдающих ХОБЛ, тем не менее часто выявляются субклиническое повышение холинергического тонуса ДП и катаральный бронхит. На фоне ОРВИ у них имеется большая вероятность развития БОС, чем у некурящих пациентов. Поэтому курильщикам с

ОРВИ часто показаны бронходилататоры из группы АХП, в том числе в комбинации с β -агонистами.

В целом же применение холинолитиков при ОРВИ во многих случаях оправданно из-за развития вирусиндуцированного нарушения функции M_2 -ХР, которые по принципу отрицательной обратной связи тормозят выработку АХ по мере его накопления в пресинаптической зоне, потому что это приводит к развитию холинергического дисбаланса со значительным усилением парасимпатических влияний на бронхиальное дерево, повышением тонуса его гладкой мускулатуры и увеличением объема бронхиального секрета.

Хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике комбинированным бронхорасширяющим препаратом является Беродуал. Дозированный аэрозольный ингалятор (Беродуал Н) содержит в одной дозе 50 мкг β_2 -агониста фенотерола и 20 мкг АХП ипратропия бромидом безводного. Раствор для небулайзерной терапии в 1 мл содержит 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропия бромидом безводного. Учитывая сохраняющуюся гиперреактивность бронхов, важно назначение Беродуала длительным курсом (3–4 нед.) после ОРВИ. Сочетанное использование бронходилататоров двух классов во многих клинических ситуациях оказывается более эффективным, а снижение дозировки β_2 -агониста (по сравнению с монопрепаратами) существенно повышает безопасность терапии. ■

Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Заболеваемость всего населения в России в 2012 году: Статистические материалы. Часть 1. М., 2013. С. 5.
2. Mannino D.M. et al. // MMWR Surveillance Summaries. 2005. V. 51. P. 1.
3. Hall W.J., Hall C.B. // Chest. 1979. V. 76. №4. P. 458.
4. Barnes P.J. // Am. J. Med. 2004. V. 117. Suppl. 12A. P. 24S.
5. Racke K., Matthiesen S. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2004. V. 17. №4. P. 181.
6. Rosenbaum D.M. et al. // Science. 2007. V. 318. №5854. P. 1266.
7. Joos G.F. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2000. V. 30. Suppl. 1. P. 60.
8. Joos G.F. // Curr. Allergy Asthma Rep. 2001. V. 1. №2. P. 134.
9. Clinical Respiratory Medicine / Ed. by R.K. Albert et al. Philadelphia, 2008.
10. Barnes P.J. // Nat. Rev. Drug Discov. 2004. V. 3. P. 831.
11. Spadari-Bratfisch R.C., dos Santos I.N. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1148. P. 377.
12. Prevost A. et al. // Arzneimittelforschung. 1997. V. 47. №1. P. 39.
13. Sturney S., Suntharalingam J. // Clin. Med. 2012. V. 12. №2. P. 181.
14. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М., 1988.
15. Fleisch J.H. // Trends Pharmacol. Sci. 1981. V. 2. №12. P. 337.
16. Rodrigo G.J., Rodrigo C. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. №6. P. 1862.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая пульмонология», №1, 2014, стр. 22–28.

Название статьи: Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия



VIII Международный региональный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

20 мая 2015 г.

г. Актобе

Место проведения: Западно-Казахстанский
государственный медицинский университет
им. М.Оспанова, ул. Маресьева, 68

Организаторы:



Генеральный спонсор:



Значение лейкотриенов и антилейкотриеновых препаратов при аллергическом рините



Жарких М.А., Яблонский С.В., Мокроносова М.А.
ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Росздрава, г. Москва

Аллергический ринит (АР) – заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит аллергическое воспаление, вызываемое сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам. Выделяют две фазы системной аллергической реакции, обусловленной взаимодействием различных клеток и биохимических медиаторов: раннюю (острую) и позднюю (хроническую). Ведущими медиаторами аллергического воспаления поздней фазы являются лейкотриены. Лейкотриены представляют собой группу производных 5-липоксигеназного механизма метаболизма арахидоновой кислоты. Антагонисты CysLT1 включают в себя монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст. В последние годы активно изучают возможность использования антилейкотриеновых препаратов в качестве монотерапии аллергического ринита. Доказательность эффективности препарата Монтелукаст представлена более чем в 25 рандомизированных исследованиях.

В патогенезе АР лежит IgE-опосредованная реакция на аллергены окружающей среды. [1, 5, 47]. Особая роль принадлежит локальному воспалению слизистой оболочки полости носа, характеризующемуся инфильтрацией эозинофилов, индукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов и экспрессии молекул межклеточной адгезии на эндотелии кровеносных сосудов в области воспаления. Клинические проявления АР зависят от многочисленных медиаторов, которые высвобождаются из тучных клеток и лейкоцитов: гистамина, простагландинов (PG), лейкотриенов (LT) и продуктов распада нуклеиновых кислот [6, 14, 19].

Выделяют две фазы системной аллергической реакции, обусловленной взаимодействием раз-

личных клеток и биохимических медиаторов: раннюю (острую) и позднюю (хроническую) [1, 19].

Ранняя (острая) фаза аллергического ответа

Схема иммунологических взаимодействий при ранней фазе АР представлена на рисунке 1.

Аллерген взаимодействует со специфическими IgE-антителами на поверхности тучных клеток, расположенных между эпителиоцитами и субэпителиально в складках слизистой оболочки полости носа. Острая фаза аллергического ответа, характеризующаяся слизистыми выделениями из носа, зудом в носу и глазах, пароксизмальным чиханием, вызывается, главным образом, гистамином [3, 6, 43].

Эффекты гистамина опосре-

дуются через специфические рецепторы гистамина трех типов. Гистамин и другие медиаторы ранней фазы аллергического ответа играют роль в генезе как острого, так и хронического аллергического воспаления, поскольку они продуцируются постоянно даже в невысоких концентрациях и в фазе ремиссии [26, 43].

Поздняя (хроническая) фаза аллергического ответа

Поздняя фаза аллергического ответа начинается спустя 2–8 часов после контакта аллергена со слизистой оболочкой полости носа (рис. 2).

Развитие поздней фазы аллергического воспаления приводит к формированию «порочного

круга» [25]. Ключевую роль на этом этапе играют цитокины, продуцируемые преимущественно Th2-лимфоцитами (IL-4, IL-13, IL-5); хемокины (эотаксин); хемотоксины, выделяемые нормальными (неиммунными) Т-клетками при активации (RANTES); молекула межклеточной адгезии – 1 (ICAM-1); медиаторы ранней фазы (гистамин, триптаза); медиаторы поздней фазы (PGD₂, LTC₄) и активированные эозинофилы, базофилы, Т-лимфоциты, макрофаги [8, 33, 47, 64].

В патогенезе поздней фазы аллергического воспаления эозинофилам отводят ведущую роль. Белки эозинофильных гранул представляют собой токсины. Их токсический эффект при АР проявляется повреждением респираторного реснитчатого эпителия и высвобождением медиаторов воспаления [3, 27].

Ведущими медиаторами аллергического воспаления поздней фазы являются лейкотриены. Лейкотриены были открыты в 1979 г. P. Borgeat и B. Samuelsson [10]. Ранее цистенил лейкотриены С₄, D₄, и E₄ назывались «медленно реагирующей анафилактической субстанцией» [18]. Лейкотриены представляют собой группу производных 5-липоксигеназного механизма метаболизма арахидоновой кислоты (рис. 3).

Лейкотриены – это производные полиеновых кислот, содержащие в молекуле три сопряженные двойные связи, а также (наряду с другими заместителями) гидроксигруппу в положении 5 или эпоксигруппу в положении 5, 6. В зависимости от химической структуры и биологической активности лейкотриены могут быть подразделены на два класса (рис. 4):

- цистенил – лейкотриены, а именно лейкотриен С₄, лейкотриен D₄ и лейкотриен E₄, содержащие различные аминокислотные остатки, и
- лейкотриен В₄ – содержащий дигидроксикислоту.

Синтез лейкотриенов из субстратов арахидоновой кислоты инициируется 5-липоксигеназой во взаимодействии с 5-липоксигеназо-активирующим протеином (FLAP) [45]. Хотя FLAP не обладает энзиматической активностью, он усиливает способность 5-липоксигеназы взаимодей-

Рисунок 3. Механизм метаболизма арахидоновой кислоты

Примечание: ТБ – тромбоксан; ЛТ – лейкотриен; ГПЭТЕ – гидропероксидгексагидроэптаеновая кислота; ПГ – простагландин.



Рисунок 1. Аллергический каскад, ранняя (острая) фаза ответа (по Fireman R, 1996)

Примечание: ЦНС – центральная нервная система; IgE – иммуноглобулин E; LT – лейкотриены; PG – простагландины.

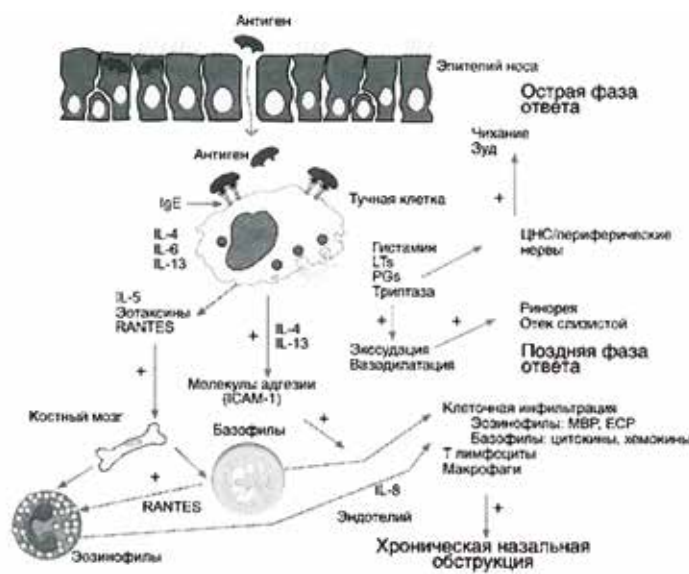
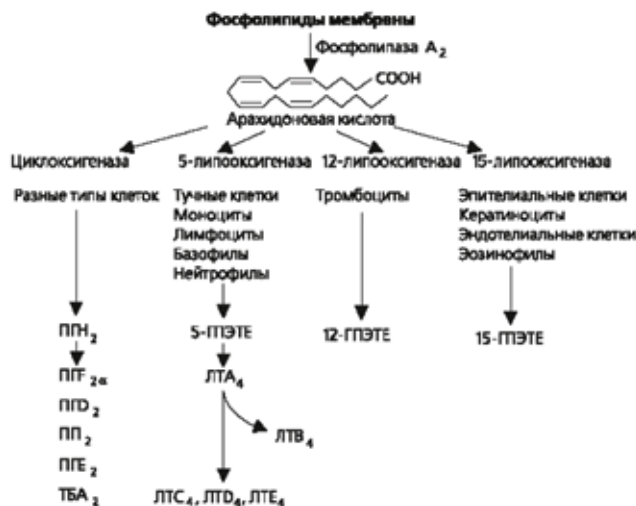


Рисунок 2. Аллергический каскад, ранняя (острая) и поздняя (хроническая) фазы ответа (по Fireman R., 1996)

Примечание: ЦНС – центральная нервная система; IL – интерлейкины; IgE – иммуноглобулин E; LT – лейкотриены; PG – простагландины; ЕСР – эозинофильный катионный протеин; ICAM1 – молекула межклеточной адгезии-1; RANTES – хемокины, выделяемые нормальными (не иммунными) Т-клетками при активации.



ствовать с его субстратами. Лейкотриен A₄ (LTA₄) нестойкий, путем реакции с LTA₄-гидролазой превращается в лейкотриен B₄ (LTB₄), либо он может конъюгироваться с редуцированным глутатионом с помощью LTC₄-синтазы, переходя в форму LTC₄, LTB₄ и LTC₄ выводятся из клетки специфическими транспортными протеинами; экстрацеллюлярный LTC₄ трансформируется в лейкотриен D₄ (LTD₄), который превращается в лейкотриен E₄ (LTE₄) путем последовательного гидролиза аминокислот. Способность продуцировать высокие концентрации лейкотриенов из производных арахидоновой кислоты присуща, главным образом, лейкоцитам. Уровень LTB₄ и цистеинил-лейкотриенов, которые продуцируют различные типы лейкоцитов, зависят от дистальных энзимов LTA₄-гидролазы и ЦГС4-синтазы [45, 46].

Хотя нелейкоцитарные клетки обычно не обладают достаточным количеством 5-липоксигеназы и FLAP для синтеза значительных количеств лейкотриенов из производных арахидоновой кислоты, такие клетки, обладающие дистальными LTA₄-метаболизирующими энзимами, могут поглощать произведенный лейкоцитами LTA₄ и метаболизировать его в биоактивные лейкотриены. Такой процесс называется «трансцеллюлярный биосинтез» [49]. Взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками является примером такого феномена: нейтрофил (клетка-донор), содержащий 5-липоксигеназу, предоставляет LTA₄ эндотелиальной клетке (принимающая клетка), у которой нет собственной 5-липоксигеназы, но она располагает ЦГС4-синтазой, и, таким образом, может метаболизировать полученный LTA₄ в LTC₄.

Механизм действия лейкотриенов осуществляется через связывание со специфическими рецепторами класса родопсина, которые расположены на внешней плазматической мембране структуральных и воспалительных клеток. [28,

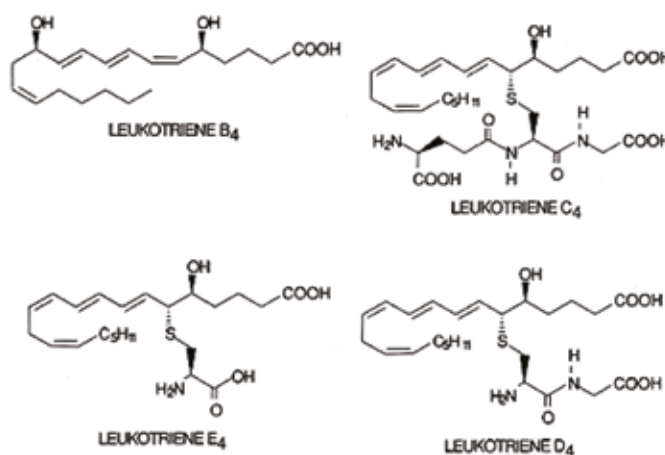


Рисунок 4. Химическая формула лейкотриенов

58]. После связывания с лейкотриенами, эти рецепторы взаимодействуют с белками G в цитоплазме, тем самым вызывая повышение уровня внутриклеточного кальция и снижение внутриклеточной циклической AMP.

Биологическая активность лейкотриенов чрезвычайно разнообразна. Например, активация цистеинил лейкотриенового рецептора типа 1 CysLT1 вызывает длительную бронхоконстрикцию, выделение слизи и отек дыхательных путей [11]. Эксперименты на мышцах с отсутствием рецепторов CysLT2 [59], или, наоборот, с чрезмерной экспрессией CysLT2 в легких [17], показали, что рецептор CysLT2 не влияет на бронхоконстрикцию непосредственно, а скорее, принимает участие в воспалении, сосудистой проницаемости и тканевом фиброзе. Также не существует известных специфических антагонистов рецептора CysLT2. Некоторые описанные эффекты цистеинил лейкотриенов не могут быть объяснены действием ни CysLT1, ни CysLT2, что говорит о возможности существования CysLT1-CysLT2 гетеродимеров, или неизвестных рецепторов [16].

На экспрессию рецептора CysLT1 на транскрипционном уровне могут влиять цитокины клеток хелперов Th2 [15]. Этот эффект, возможно, объясняет факт чрезмерной экспрессии CysLT1 у пациентов с астмой или хроническим риносинуситом, чувстви-

тельных к аспирину, и то, почему количество экспрессированных рецепторов возвращается к норме после проведения десенсибилизации к аспирину [30].

Кроме влияния цистеинил лейкотриенов на дыхательные пути, они также, совместно с LTB₄, оказывают и другие биологические эффекты. Лейкотриены стимулируют тканевую диффузию и функционирование практически всех подгрупп лейкоцитов [29, 31, 32]. Также, они участвуют в провокации воспаления, регулируемого клетками Th2 [9, 55, 62].

Лейкотриены играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, особенно аллергических. Их находят в большом количестве в крови, моче, мокроте, слизистых оболочках у больных с особенно тяжелыми формами бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, а также при ревматическом артрите, псориазе, неспецифическом язвенном колите [4].

Особенностью высвобождения лейкотриенов из клеток в отличие от многих других биологически активных веществ является их немедленный выброс в окружающую среду (без депонирования в секреторных гранулах). Общий биологический эффект лейкотриенов – непосредственное участие в сложных биохимических реакциях аллергической и воспалительной альтерации [4, 19] (табл. 1).

Вместе со многими другими

Таблица 1. Действие лейкотриенов

Действие	Лейкотриены	№ ссылки
Сокращение гладких мышц, бронхоспазм	Лейкотриены С4, D4, E4	12, 16
Расширение сосудов и повышение их проницаемости	Лейкотриены С4, D4, E4	4, 17
Повышение секреции слизи	Лейкотриены С4, D4, E4	20, 45
Повышение реактивности бронхов	Лейкотриен E4	12, 45
Хемотаксис и адгезия лейкоцитов	Лейкотриен В4	14
Подавление секреторной и пролиферативной активности лимфоцитов	Лейкотриен В4	46

медиаторами воспаления лейкотриены способствуют инфильтрации лейкоцитов, увеличивают проницаемость стенок микроциркуляторных сосудов, влияют на повышение диapedеза прилипших лейкоцитов, способствуя генерации очага воспаления. Клетки эндотелия не продуцируют конечных продуктов 5-липосигеназного цикла из эндогенной АК, однако эндотелиальные клетки продуцируют LTC4 из LTA4; последний генерируется клетками типа полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) [46]. Кроме того, LTC4 могут продуцировать скопления эозинофилов, базофилов, моноцитов и тканевые тучные клетки [56]. Второй наиболее значимый эффект лейкотриенов – сокращение

гладких мышц бронхов и других органов [12].

Среди многих биологических точек приложения действия ЛТВ4 наиболее важный – его способность к непрямо́й (хемотаксис) и прямо́й (хемотаксис) стимуляции ПМЯЛ, особенно нейтрофилов, при активации которых высвобождаются лизосомальные энзимы и продуцируют оксиданты (суперпероксидазу) [46, 56]. Появляется способность нейтрофильной инфильтрации в очаге воспаления путем прилипания к сосудистой стенке, что в свою очередь ведет к отеку и гипералгезии (боль в месте поражения) [45]. Имеет значение и взаимодействие ЛТВ4 с другими иммунокомплексными клетками. Например, ЛТВ4

стимулирует распространение клонов как Т-хелперов (CD4+), так и Т-супрессоров (CD8+), регулируя механизм выработки γ -интерферона [4]. Есть данные о стимуляции ЛТВ4 продукции провоспалительных интерлейкинов IL-1, IL-2 [46]. Известно, что ЛТВ4 способствует также повышению секреции слизи в бронхах.

Действие группы цистеиниловых лейкотриенов (LTC4, LTD4, LTE4) изучали подробно в экспериментах *in vitro* на легких. Установлено, что они в зависимости от разных факторов, оказывают действие, превышающее действие гистамина на бронхи в 200–950 раз, заключающееся в мощном бронхоспазме и усилении секреции слизи [12]. Показано, что внутривен-

Таблица 2. Испытания антилейкотриеновых препаратов у больных аллергическим ринитом

Автор, год	№ ссылки	Число пациентов	Особенности испытания	Эффект
1. Watanasomsiri A., Poachanukoon O., 2008	63	115 детей в возрасте от 6 до 15 лет	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включающее ежедневный прием монтелукаста в комбинации с лоратадином и лоратадина в течение 2-х недель при АР	Не было существенных различий в 2-х группах по шкале PDTS. Изменения были по шкале определения ночной заложенности носа (PNTS), они были выше в 1-ой группе, но не было статистических различий. Была небольшая процентная разница, существенно большая в группе монтелукаста и лоратадина, чем только лоратадина, в уменьшении объема нижних носовых раковин.
2. Philip G., Williams-Herman D., Patel P., Weinstein S.F., Alon A., Gilles L., Tozzi C.A., Dass S.B., Reiss T.F., 2007	24	Пациенты от 15 до 85 лет. 630 – принимающие монтелукаст 613 – плацебо 122 – Цетеризин (контрольная группа)	Двойное слепое рандомизированное исследование. Препараты принимались в течение 6-ти недель	В течение 4-х недель монтелукаст продемонстрировал численное улучшение по шкале дневных назальных симптомов (DNSS – Daytime Nasal Symptoms Score), включающую заложенность носа, ринорею, чихание и зуд.

3. Ciebiada M., G/ Tska-Ciebiada M., DuBuske L.M., G/Tski P. 2006	38	Пациенты были разделены на две группы: 20 получали монтелукаст 10 мг, дезлоратадин 5 мг или оба или плацебо и 20 монтелукаст, левоцетиризин 5 мг или оба или плацебо.	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Значительное улучшение назальных симптомов происходит после комбинированной терапии. Снижение уровня эозинофильного катионного белка более значительно после использования комбинации монтелукаста и антигистаминных препаратов, чем при их применении в отдельности.
4. Patel P., Philip G., Yang W., Call R., Horak F., LaForce C., Gilles L., Garrett G.C., Dass S.B., Knorr B.A., Reiss T.F., 2005	51	1002 – прием монтелукаста 990 – плацебо	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Монтелукаст показал статистически значимое улучшение симптомов персистирующего АР при приеме его в течение 6 недель. Лечение монтелукастом облегчало течение риноконъюнктивальных симптомов и повышало качество жизни пациентов по сравнению с группой плацебо
5. Weinstein S.F., Philip G., Hampel F.C. Jr, Malice M.P., Swern A.S., Dass S.B., Reiss T.F., 2005	44		Двойное плацебо-контролируемое трехфазное клиническое исследование	Пациенты с сезонным аллергическим ринитом при приеме монтелукаста имеют положительный эффект на дневные и ночные симптомы на второй день терапии.
6. Chervinsky P., Philip G., Malice M.P., Bardelas J., Nayak A., Marchal J.L., van Adelsberg J., Bousquet J., Tozzi C.A., Reiss T.F., 2004	37	929 – пациентов, принимающих монтелукаст, 933 – плацебо 1 раз в день в течение 2 недель	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование	Монтелукаст существенно улучшает шкалу дневных назальных симптомов, индивидуальную шкалу заложенности, ринорей, чихания и зуда по сравнению с плацебо. Эффект препарата выше у пациентов, подвергающихся действию высоких уровней пыльцы
7. van Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J., Reiss T.F.; Montelukast Fall Rhinitis Study Group., 2003	36	1079 пациентов	Рандомизированное двойное слепое исследование с плацебо в течение 4-х недель лечения	Монтелукаст показал облегчение симптомов сезонного аллергического ринита при его однократном ежедневном приеме по утрам, а также продемонстрировал значительное и стойкое улучшение симптомов в течение 4-х недель лечения.
8. van Adelsberg J., Philip G., LaForce C.F., Weinstein S.F., Menten J., Malice M.P., Reiss T.F.; Montelukast Spring Rhinitis Investigator Group., 2003	50	522 – монтелукаст 10 мг. 171 – лоратадин 10 мг. 521 – плацебо 1 раз в сутки в течение 2-х недель	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Лечение монтелукастом облегчало течение риноконъюнктивальных симптомов и повышало качество жизни пациентов по сравнению с группой плацебо. Монтелукаст существенно улучшает шкалу дневных назальных симптомов
9. Nayak A.S., Philip G., Lu S., Malice M.P., Reiss T.F.; Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group., 2002	23	Пациенты от 15 до 82 лет 155 – монтелукаст 10 мг. 301 – лоратадин 10 мг. 302 – комбинация лоратадина и монтелукаста, 149 – плацебо	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Монотерапия монтелукастом или его сочетание с лоратадином обеспечивает устойчивый клинический эффект и улучшает качество жизни больных с сезонным аллергическим ринитом.

ные коронарные инъекции ведут к спазму коронарных сосудов, уменьшают сокращаемость левого желудочка. Воздействие же на сердце и магистральные сосуды приводит к анафилактическому или токсическому шоку. Изучен эффект цистеиновых лейкотриенов – стимуляция фактора агрегации тромбоцитов, запускающего в ход целый каскад иммунологических и воспалительных реакций. Доказано, что лейкотриены и факторы агрегации тромбоцитов работают синергически, стимулируя выброс энзимов из ПМЯЛ [46].

Антилейкотриеновые препараты

Антагонисты CysLT1 (рис. 5) включают в себя монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст (последний доступен только в Японии).

Среди используемых сегодня зафирлукаста, пранлукаста (в РФ не зарегистрирован) и монтелукаста последнему принадлежит несомненный приоритет в клинической практике как наиболее изученному и хорошо себя зарекомендовавшему (табл. 2).

Афинность монтелукаста к лейкотриеновым рецепторам в 2,5–5 раз ниже, чем у ЛТД₄, обладающего наибольшей афинностью среди эндогенных лигандов. Фармакокинетические исследования показали, что способность к связыванию с cysLT1-рецепторами приблизительно одинаковая у монтелукаста и зафирлукаста, и превышает таковую пранлукаста. Специфичный и обратимый антагонизм к лейкотриеновым рецепторам определяет два важнейших эффекта этого класса лекарств: воздействие на воспалительный процесс и на мышечные клетки бронхов.

На сегодняшний день хорошо известно, что монтелукаст подавляет бронхоконстрикцию, вызываемую у восприимчивых пациентов ацетилсалициловой кислотой, ингаляцией аллергена и физической нагрузкой [34, 48, 60]. У взрослых с постнагрузоч-

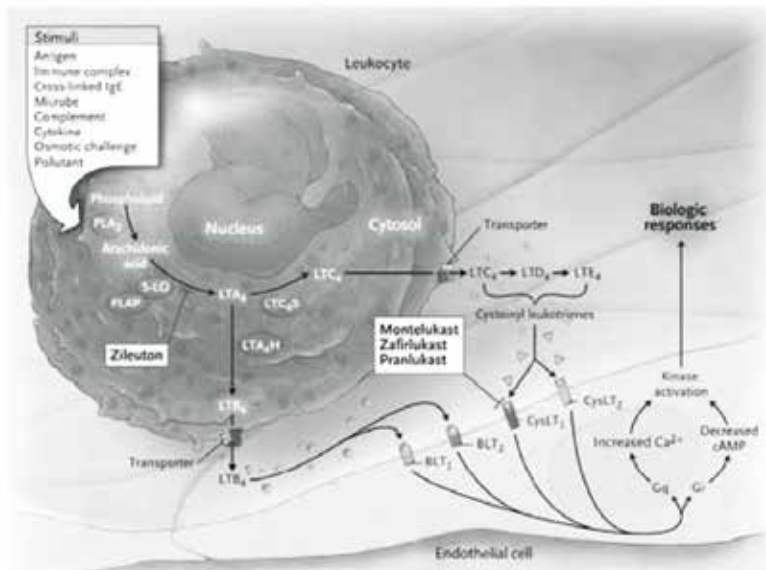


Рисунок 5. Синтез лейкотриенов, рецепторы и передача сигналов. (Peters-Golden M, William R. Leukotrienes. // N. Engl. J. Med., 2007) (59)

ным бронхоспазмом монтелукаст оказывает благоприятный эффект на газообмен в процессе выполнения нагрузки и на физическую работоспособность [22]. Монтелукаст не только оказывает противовоспалительное действие на дыхательные пути, но также обладает отчетливым системным противовоспалительным эффектом. В рандомизированных исследованиях у детей и взрослых с персистирующей бронхиальной астмой показано снижение степени эозинофилии в крови и бронхиальном секрете на фоне лечения монтелукастом [40, 57].

Системное противовоспалительное действие монтелукаста обуславливает возможность его использования и при аллергическом воспалении дыхательных путей. Ранее данная группа препаратов использовалась только при бронхиальной астме или при сочетании ее с аллергическим ринитом [23]. В последние годы активно изучают возможность использования антилейкотриеновых препаратов в качестве монотерапии аллергического ринита.

В рандомизированных контролируемых исследованиях, опубликованных с 1966 по 2005 г. (17 исследований), было

показано, что оральные антилейкотриеновые препараты существенно уменьшали дневные и ночные назальные симптомы, а также улучшали качество жизни по сравнению с плацебо. Не было существенной разницы между антилейкотриенами и H1-антигистаминами по влиянию на назальные и глазные симптомы, а также на качество жизни пациента. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов хуже влияли на дневные и ночные симптомы, чем интраназальные кортикостероиды, а комбинация антилейкотриенов и H1-антигистаминов больше влияла на глазные симптомы, чем одни антагонисты [54].

В исследованиях у детей с круглогодичным аллергическим ринитом при использовании монтелукаста улучшилась пиковая скорость выдоха через нос, снизился уровень эозинофилов в крови, а также улучшилось качество жизни [7]. В рандомизированных исследованиях у пациентов с АР, пролеченных монтелукастом, наблюдали достоверное снижение симптомов аллергического ринита. Сумма баллов, характеризующая симптомы нарушения носового дыхания, уменьшилась в процессе лечения в сравнении с группой плацебо.

Лечение монтелукастом влияло также на результаты оценки симптомов аллергического ринита самими пациентами и показатели опросника качества жизни в отношении конъюнктивита. Другими критериями, которые показали достоверное улучшение при лечении монтелукастом, были ночные симптомы ринита (заложенность, ринорея, чихание и зуд). Эффекты лечения монтелукастом были стабильными и постоянными в течение всех 6 недель лечения [52].

Комбинированная терапия монтелукастом (10 мг в сут.) и цетиризинам (10 мг в сут.) не уступает по эффективности лечению фуроатом мометазона (200 мкг в сут.). В обеих группах пациентов отмечены существенные улучшения назальной проходимости по данным функциональных исследований и клинических симптомов [21]. Исследования эффективности монтелукаста и лоратадина показали улучшение состояния больных с аллергическим сезонным ринитом на фоне лечения как антигистаминным препаратом, так и антагонистом лейкотриеновых рецепторов по сравнению с плацебо. При этом лоратадин значительно уступал по эффективности монтелукасту. Наилучшие результаты достигнуты при комбинированной терапии монтелукастом и лоратадином [37, 39]. Монтелукаст обеспечивает длительный стабильный эффект и имеет существенное преимущество в плане влияния на ночные симптомы, что значительно улучшает качество жизни больных [36, 50].

Биодоступность пероральной дозы монтелукаста 10 мг в сутки у взрослых составляет более 64%. Максимальная концентрация препарата в крови у взрослых достигается в течение 3–4 часов, а у детей до 8 лет, получающих монтелукаст в дозе 4–5 мг в сутки – в течение 2,6 часов. Пиковая концентрация в плазме составляет 0,5 мг/л у детей в возрасте 6–15 лет и 0,47 мг/л у детей 2–5 лет, по-

лучающих монтелукаст в дозе 5 и 4 мг в сутки соответственно [41].

Монтелукаст преимущественно выводится с желчью, подвергаясь метаболизму в печени с участием цитохрома P450. Период полувыведения монтелукаста у детей 2–14 лет составляет 3–4 часа [35].

Монтелукаст в малой степени взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном применении. В исследованиях у взрослых пациентов не было выявлено клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме монтелукаста (10 мг) и варфарина, дигоксина, терфенадина, фексофенадина, пероральных контрацептивов, теофиллина и преднизолона. Метаболизм монтелукаста ускоряется на фоне приема фенобарбитала.

Фармакокинетика монтелукаста не зависит от времени приема (в утренние или вечерние часы), а также от приема пищи [13].

Пероральная форма монтелукаста характеризуется хорошей переносимостью у пациентов независимо от возраста. Частота нежелательных эффектов, возникающих у больных на фоне лечения монтелукастом, не отличается от таковой в группе плацебо – контроля [35]. В целом побочные эффекты лечения отмечают редко, характеризуются пациентами как легкие и умеренные, и в большинстве случаев представлены головной болью или диспепсией. У взрослых пациентов и подростков, по данным мета-анализа, включавшего 10 рандомизированных контролируемых испытаний, переносимость монтелукаста и плацебо не различались. Монтелукаст, применявшийся у взрослых в течение недели в дозах, превышающих рекомендуемую (10 мг в сут.) в 20–90 раз, не вызывал появления побочных эффектов [13].

Заключение

Аллергическое воспаление слизистой оболочки дыхатель-

ных путей протекает в две фазы. В первой ранней фазе воспаления доминирующее влияние имеет гистамин, основной медиатор, который вызывает симптомы острого воспаления (зуда, чихания, отека, ринореи). Попытки купирования острой фазы воспаления с помощью антигистаминных препаратов и назальных топических кортикостероидов иногда не приводят к полному купированию симптомов. И тогда развивается вторая поздняя фаза аллергического воспаления, основным симптомом которой является заложенность носа, полная обструкция носового дыхания. Основным медиатором поздней фазы аллергического воспаления признаны лейкотриены. Лейкотриены представляют собой группу производных 5-липноксигеназного механизма метаболизма арахидоновой кислоты. Лейкотриен В₄ – первый стабильный продукт липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Он вырабатывается тучными клетками, базофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами. Монтелукаст ингибирует цистеинил лейкотриеновых рецепторов эпителия дыхательных путей. В последние 7 лет монтелукаст активно используют в терапии аллергического персистирующего и интермиттирующего ринита как у взрослых, так и у детей. Доказательность эффективности препарата Монтелукаст представлена более чем в 25 рандомизированных исследованиях, включивших более 10 500 пациентов. Купирование симптомов происходит быстрее и эффективнее при назначении комбинированной терапии антигистаминными и антилейкотриеновыми препаратами у больных с персистирующим аллергическим ринитом.



Список литературы

1. Адо А.Д. Общая аллергология. / А.Д. Адо. М.: Медицина, 1978. 568 с.
2. Адо А.Д. Частная аллергология. / А.Д. Адо. М.: Медицина, 1976. 512 с.
3. Лусс Л.В. Аллергия и псевдоаллергия в клинике: Автореф. дисс. ... докт. мед. Наук / Л. Лусс. М., 1993. 29 с.
4. Мокроносова М.А. Роль лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний: обзор / М.А. Мокроносова, В.А. Адо, Ю.Н. Перламутров // Иммунология. 1996. №1. С. 17–28.
5. Ройт А. Иммунология. / А. Ройт, Д. Бростофф, Д. Мейл. М.: Мир, 2000. 640 с.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии. / А.А. Ярилин. М.: Медицина, 1999. 720 с.
7. A comparison of cetirizine and montelukast for treating childhood perennial allergic rhinitis / J.C. Hsieh, Lue K.H., D.S. Lai et al. / *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2004. Vol. 17. P. 59–69.
8. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2-cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders / G.F. Prete, M. Carli, M.M. D'Euos et al. // *Eur. J. Immunol.* 1993. Vol. 23. P. 1445–1449.
9. A novel role of cysteinyl leukotrienes to promote dendritic cell activation in the antigen-induced immune responses in the lung / K. Okunishi, M. Dohi, K. Nakagome et al. // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. P. 6393–6402.
10. Borgeat P / P Borgeat, B. Samuelsson // *J. Biol. Chem.* 1979. Vol. 254. P. 26–43.
11. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor / K.R. Lynch, G.P. O'Neill, Q. Liu, et al. // *Nature.* 1999. Vol. 399. P. 789–793.
12. Chung K. Leukotrienes: why are they important mediators in asthma? / K. Chung, S. Holgate // *Eur. Respir. Rev.* 1997. Vol. 7. P. 259–263.
13. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotrienes antagonist, in controlled clinical trials in patient aged 6 years or = 6 years / W. Storms, T.M. Michele, B. Knorr et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2001. Vol. 31, №1. P. 77–87.
14. Correlation between complaints, inflammatory cells and mediator concentration in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure. / D. Wang, P. Clement, J. Smitz et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995. Vol. 106(3). P. 278–285.
15. CysLT1 receptor upregulation by TGF-beta and IL-13 is associated with bronchial smooth muscle cell proliferation in response to LTD4. / K. Espinosa, Y. Boss, J. Stankova et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. P. 1032–1040.
16. Cysteinyl leukotrienes synergize with growth factors to induce proliferation of human bronchial fibroblasts. / H. Yoshisue, J. Kirkham-Brown, E. Healy et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119. P. 132–140.
17. Directed vascular expression of human cysteinyl leukotriene 2 receptor modulates endothelial permeability and systemic blood pressure/ Y. Hui, Y. Cheng, I. Smalera et al. // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 3360–3366.
18. Drazen J.M. Leukotrienes and airway responses / J.M. Drazen, K.F. Austen // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987. Vol. 136. P. 985–998.
19. Durham S.R. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs. / S.R. Durham // *Clin. Exp. Allergy.* 1998. Vol. 28(2). P. 11–16.
20. Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation matrix expression and contraction in vitro differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists / R. Panettieri, E. Tan, V. Ciocca et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1998. Vol. 19(3). P. 453–461.
21. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis / A.M. Wilson, L.C. Orr, E.J. Sims et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2001. Vol. 31, №1. P. 61–68.
22. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise – induced bronchoconstriction. / S. Steinshmann, M. Saundson, M. Sue – Chu et al. // *Chest.* 2004. Vol. 126. P. 1154–1160.
23. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall / A.S. Nayak, G. Philip, S. Lu et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. Vol. 88, №6. P. 592–60.
24. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis / G. Philip, D. Williams-Herman, P. Patel et al. // *Allergy Asthma Proc.* 2007. Vol. 28, №3, P. 296–330.
25. Fireman R. Immunology of allergic disorders. / R. Fireman. Atlas of Allergies. London, 1996. P. 1–26.
26. Howarth P.H. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease / P.H. Howarth, M. Salagean, D. Dokic // *Allergy* 2000. Suppl. 64. P. 7–16.
27. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. / A.M. Bentley, M.R. Jacobson, V. Cumber et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 89. P. 877–883.
28. Kanaoka Y. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses / Y. Kanaoka, J.A. Boyce // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. P. 1503–1510.
29. Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals / E. Lee, T. Robertson, J. Smith et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. 1881–1886.
30. Leukotriene-receptorexpression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. / A.R. Sousa, A. Parikh, G. Scadding et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 1493–1499.
31. Leukotriene B4 receptor BLT1 mediates early effector T cell recruitment / A.M. Tager, S.K. Bromley, B.D. Medoff et al. // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. P. 982–990.
32. Mast cell-dependent migration of effector CD8+ T cells through production of leukotriene B4 / V.L. Ott, J.C. Cambier, J. Kappler et al. // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. P. 974–981.
33. Montefort S. Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis / S. Montefort, S.T. Holgate, P.H. Howarth // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol. 6. P. 1044–1054.

34. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise – induced bronchoconstriction / J.A. Leff, W.W. Busse, D. Pearlman et al. // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 393, №3. P. 147–152.
35. Montelukast adult (10 mg film – coated tablet) and pediatric (5 mg chewable tablet) dose selection / B. Knorr, S. Holland, D. Rogers et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. P. 171–178.
36. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period / J. van Adelsberg, G. Philip, A.J. Pedinoff et al. // *Allergy.* 2003. Vol. 58, №12, P. 1268–1276.
37. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies / P. Chervinsky, G. Philip, M.P. Malice et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004. Vol. 92, №3, P. 367–373.
38. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis / M. Ciebada, M. GYrska-Ciebada, L.M. DuBuske et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, №5, P. 664–671.
39. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring / G. Philip, K. Malmstrom, F.C. Hampel et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2002. Vol. 32, №7. P. 1020–1028.
40. Montelukast reduces eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial / E. Pizzichini, J.A. Leff, T.F. Reiss et al. // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14. P. 12–18.
41. Muijsers R.B. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 4 years age / R.B. Muijsers, S. Noble // *Paed Drugs.* 2002. Vol. 4, №2. P. 123–139.
42. Muijsers R.B. Spotlight on montelukast in asthma in children 2 to 14 years age / R.B. Muijsers, S. Noble // *Am. J. Respir. Med.* 2002. Vol. 1, №3. P. 225–228.
43. Naclerio R.M. The nasal allergic reaction: observations on the role of histamine / R.M. Naclerio, A.G. Togias // *Clin. Exp. Allergy.* 1991. Vol. 21(12). P. 13–19.
44. Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis / S.F. Weinstein, G. Philip, F.C. Hampel et al. // *Allergy Asthma Proc.* 2005. Vol. 26, №1. P. 41–46.
45. Paters-Golden M. Intracellular compartmentalization of leukotriene synthesis: unexpected nuclear secrets / M. Paters-Golden, T.G. Brock // *FEBS Lett.* 2001. Vol. 487. P. 323–326.
46. Pathophysiology of allergic rhinitis. / J. Bousquet, A.M. Vignola, A.M. Campbell et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996. Vol. 110. P. 207–218.
47. Paters-Golden M. Leukotrienes / M. Paters-Golden, R. William // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1841–1854.
48. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist / P. Kuna, L. Malmstrom, S.E. Dahlen et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995. Vol. 73. P. 191–201.
49. Powell W.S. Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5 – oxo – ETE. / W.S. Powell, J. Rokach // *Prog. Lipid Res.* 2005. Vol. 44. P. 154–183.
50. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis / J. van Adelsberg, G. Philip, C.F. LaForce et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. Vol. 90, №2, P. 214–222.
51. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis / P. Patel, G. Philip, W. Yang et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005. Vol. 95, №6, P. 551–557.
52. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis / P. Piyush, G. Philip, W. Yang et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005. Vol. 95. P. 551–557.
53. Reversal of human neutrophil survival by Leukotriene B4 receptor blockade and 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein inhibitors / E. Lee, T. Lindo, N. Jackson et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 2079–2085.
54. Rodrigo G.J. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. / G.J. Rodrigo, A. Yacez // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 96. №6, P. 779–786.
55. Role for cysteinyl leukotrienes in allergen-induced change in circulating dendritic cell number in asthma / K. Parameswaran, H. Liang, A. Fanat et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. P. 73–79.
56. Samuelsson B. The Discovery of the Leukotrienes and the Structure Elucidation of SRS-A / B. Samuelsson SRS-A to Leukotrienes / The Dawning of a New Treatment Proceeding of a scientific meeting held at Oakley Coury, London, 8–10 October 1996. P. 39–49.
57. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast / L. Jayaram, E. Pizzichini, C. Lemiere et al. // *Thorax.* 2005. Vol. 60. P. 100–105.
58. Tager A.M. BLT1 and BLT2: the leukotriene B4 receptors/ A.M. Tager, A.D. Luster // *Prostaglandin Leukot. Essent. Acids.* 2003. Vol. 69. P. 123–134.
59. Targeted gene disruption reveals the role of the cysteinyl leukotriene 2 receptor in increased vascular permeability and bleomycin – induced pulmonary fibrosis in mice. / T.C. Beller, A. Maekawa, D. Friendet al. // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 46129–46134.
60. The effect of montelukast, acysteinil leukotriene receptor antagonist, on allergic – induced airway responses and sputum cell counts in asthma / Z. Dimant, D.C. Grootendorst, M. Veselic-Charvat et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. Vol. 29. P. 42–5.
61. The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell in asthma / Z. Diamant, D. Grootendorst et al. // *Clin. Exp. Allergy* 1999. Vol. 29(1). P. 42–51.
62. The leukotriene C4 transporter MRP1 regulates CCL19 (MIP-3b, ELC)-dependent mobilization of dendritic cells to lymph nodes. / D.F. Robbiani, R.A. Finch, D.J. Lger et al. // *Cell.* 2000. Vol. 103. P. 757–768.
63. Watanasomsiri A. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children. / Watanasomsiri, O. Poachanukoon // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2008. Vol. 26, №2–3. P. 89–95.
64. Wilson S.J. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis / S.J. Wilson, L. Lau, P.H. Howarth // *Clin. Exp. Allergy.* 1998. Vol. 28. P. 220–227.

Впервые опубликовано в журнале «Российская оториноларингология», №4(41), 2009, стр. 53–63.

Кашель у детей: современные подходы к лечению



Речкина Е.А.

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского, г. Киев

Кашель – с такой проблемой к педиатру обращается практически каждая вторая мама. Это один из самых распространенных симптомов, который приводит к ухудшению качества жизни. Например, в США кашель является первой по частоте причиной, с которой пациенты обращаются за медицинской помощью, и второй по частоте – для проведения медицинского обследования. В амбулаторной практике пульмонологов 10–38% случаев составляют пациенты с длительным хроническим кашлем. Кашель – это сложная диагностическая проблема, так как нозологический спектр, лежащий в его основе, включает не только легочную патологию, но и внелегочные причины (если обобщить, то кашель могут вызывать 55 причин). Это могут быть заболевания как легочной, так и гастроэнтерологической, сердечно-сосудистой и нервной системы.

Лечение кашля у детей следует начинать с выявления его причины, при этом эффективность терапии будет зависеть от правильно и своевременно установленного диагноза. При курации ребенка с кашлем врач всегда должен помнить и выполнять следующие рекомендации и правила:

1) лечение кашля показано только в том случае, если кашель ухудшает самочувствие и общее состояние ребенка;

2) терапию нужно начинать с устранения причины кашля, ее целью должно быть лечение заболевания, которое послужило причиной появления этого симптома, а не только устранение самого симптома;

3) обязательно следует уделять внимание вопросам качества воздуха, которым дышит ребенок, адекватной регидратации пациента и обеспечения у него свободного носового дыхания;

4) обязательным является взвешивание отношения врача к назначению препаратов, ни в коем случае не

прибегая к шаблонному подходу. Необходимо соблюдать лекарственную безопасность. Это не отказ от применения лекарств, а грамотное применение необходимого препарата в нужный момент.

Например, на рынке Украины в настоящее время существует триста наименований препаратов от кашля. В Казахстане аналогичная ситуация, что требует от врача весьма внимательного назначения препаратов.

Каковы же основные принципы терапии кашля?

Выбор препарата и принципы терапии должны быть четко дифференцированы в зависимости от типа патологического процесса. Начало терапии должно быть своевременным, и курс достаточным по своей длительности. Состав препарата должен быть максимально эффективным, и одновременно максимально безопасным относительно действующего вещества и других компонентов, которые входят в этот

препарат. Рациональный выбор и применение противокашлевой терапии предполагает знание основных особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте (потому что он отличается от взрослого) и механизмов действия любого из используемых вами противокашлевых препаратов. Чаще всего кашель у детей обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, т.е. нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву и недостаточной активностью мерцательного эпителия. Кашель – это защитный механизм организма, который способствует выведению мокроты, но обычно одного кашля недостаточно. Основной задачей лечения продуктивного кашля является разжижение мокроты, бронхиального секрета и его выведение. Именно в этой ситуации помогают муколитики. Эффективная противокашлевая терапия у детей должна заключаться не в подавлении кашля и применении противо-



кашлевых препаратов, а, по сути, в его усилении и переводе кашля из сухого непродуктивного в продуктивный. В конечном счете, именно это приведет к улучшению дренажной функции бронхов, к восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой и прекращению кашлевого рефлекса, а не просто к прекращению кашля.

Хотела бы остановить внимание на **препарате АЦЦ, производном аминокислоты цистеина**. Этот препарат известен очень давно. Еще в начале 1960-х годов он был признан наиболее эффективным среди муколитических средств, и несмотря на столь длительный период существования, он с каждым годом проявляет все новые и новые механизмы действия.

Основные механизмы

Основной – доказанный муколитический механизм этого препарата. Кроме того, он обладает антиоксидантным действием, дезинтоксикационным, и в последние годы выявлено и доказано еще одно очень интересное его действие – ингибция адгезии возбудителя на слизистой верхних дыхательных путей. То есть препарат не является только муколитиком, а оказывает комплексное влияние по многим механизмам воспаления нижних и верхних дыхательных путей.

АЦЦ как муколитик прямого действия

АЦЦ разрывает связи мукополисахаридов мокроты, и тем самым способствует уменьшению вязкости слизи, разжижает и облегчает ее выведение из бронхиальных путей. Тем самым он оказывает прямой муколитический эффект. Это основное отличие АЦЦ от других применяемых муколитиков.

АЦЦ способствует разжижению и выведению мокроты путем прямого действия, однако количество мокроты не увеличено. Муколитики непрямого действия разжижают мокроту, но при этом увеличивается ее объем, что не очень хорошо в детской практике. Основное отличие действия АЦЦ – попадание в кровь и оказание прямого муколитического эффекта за счет наличия свободных сульфгидрильных групп. Они могут быть заменены на дисульфидные связи в слизи, и, следовательно, вызывать разрыв слизистых цепей. Кроме того, муколитический эффект АЦЦ обусловлен влиянием на трахеобронхиальный секрет путем нормализации синтеза секрета бокаловидными клетками. Еще один муколитический эффект препарата – это его протекторное действие в отношении клеток цилиарного эпителия: снижение степени повреждения цилиарного эпителия бронхов и дисфункции мукоцили-

арного клиренса. Также АЦЦ влияет на синтез сурфактанта, усиливает секреторную активность пневмоцитов 2 типа, участвующих в этом процессе. Кроме того, помимо муколитического эффекта и влияния на слизистую мокроты доказано, что АЦЦ также разжижает гной, стимулируя синтез секрета мукозных клеток, лизирующих фибрин и кровяные сгустки, что позволяет использовать его не только при кашле, но и при заболеваниях околоносовых пазух.

Следующее очень важное свойство, открытое не так давно – АЦЦ как антиоксидант. Препарат является мощным антиоксидантом, который оказывает как прямое, так и не прямое действие даже в очень низких концентрациях. Именно антиоксидантные свойства АЦЦ были признаны тем важным фактором, который оказывает дополнительное влияние на лечение патологических процессов в легких, что создает преимущества при использовании АЦЦ при воспалительных заболеваниях легочной системы. По данным зарубежных исследований, АЦЦ достаточно эффективно применяется не только при заболеваниях легких, но и при заболеваниях печени и почек, онкологических заболеваниях, где используется именно антиоксидантный эффект этого препарата.

АЦЦ оказывает дезинтоксикационное действие

Он способствует уменьшению интоксикации и воспаления при респираторных инфекциях. Каков же его механизм? Тиоловая группа ацетилцистеина отдает молекулу водорода, которая связывается со свободным радикалом и нейтрализует его, при этом сокращается период болезни, пациент выздоравливает быстрее.

Есть очень интересное свойство АЦЦ – пневмопротекторное, которое важно при применении его в терапии воспаления легких. Он повышает синтез глутатиона в лимфоидных клетках слизистых дыхательных путей, способствует их функциональному созреванию и, повышая дезинтоксикационную активность клеточного аппарата слизистых оболочек, тем самым обеспечивает эффективную защиту органов дыхания от токсического влияния как окружающей среды, так и от курения, поддерживает функциональную активность и морфологическую целостность легочной ткани.

Биопленки

Благодаря появлению электронной микроскопии было доказано, что 99 % бактерий существует в виде природных экосистем (а не свободно плавающих клеток, как считалось ранее), специфически организованных, прикрепленных к субстрату биопленок. Подобная форма так и называется – существование бактерий в виде биопленок. Сами бактерии при этом составляют от 5 до 35 % массы биопленки, остальное – это межклеточный матрикс, который связывает клетки, органические и неорганические субстраты. За счет этого повышается адгезия бактерий к эпителию, и снижается эффективность как антибактериального лечения, так и применения других препаратов. В результате резистентность микроорганизмов, которые существуют в виде биопленок, увеличивается от 10 до 1000 раз. На сегодняшний день уже достоверно установлена роль биопленок как минимум в 60% случаев всех хронических и/или рецидиви-

рующих инфекций. Также выявлено, что практически все респираторные патогены, т.е. патогены, которые вызывают заболевания как верхних, так и нижних дыхательных путей, обладают свойством формировать такие бактериальные биопленки. Что же такое биопленка? Она представляет собой не просто скопление бактерий на определенной поверхности, а организованную систему, состоящую из клеточного компонента (монокультуры, или ассоциации микроорганизмов) и внеклеточного матрикса (сложной биохимической смеси полисахаридов, гликопептидов, нуклеиновых кислот и липидов). Это слизистый трехмерный биополимер, который неоднороден в разных слоях. В нем отмечаются структуры, подобные транспортным и водным каналам. И некоторые ученые рассматривают биопленку как функциональный аналог многоклеточного микроорганизма (Н.С. Flemming и J. Wingender, 2010). В биопленке очень важны стадии ее развития. Основными стадиями развития бактериальной биопленки являются адгезия, созревание и выделение. Остановимся на основных стадиях, которые влияют на лечение пациента. Первая стадия – это адгезия бактерий к слизистым дыхательных путей. Четвертая стадия – формирование матрикса и сама организация биопленки. Пятая стадия – выделение новых планктонных бактерий, в результате чего биопленка увеличивается. То есть идет прикрепление бактериальных клеток к поверхности, формирования бактериальной колонии (адгезия). В результате формирования защитного матрикса у этой биопленки (созревание) плохо действуют лекарства. Далее происходит выделение зрелой биопленки планктонных клеток, т.е. колонизация (Мозговая Г.П., 2014).

С практической точки зрения самой важной является именно стадия адгезии, поскольку бактерии, которые защищены матриксной пленкой, недостижимы для многих антибиотиков и для иммунной системы. Бактерии в биопленках могут обмениваться плазмидами, содержащими гены, ответственные за их резистентность к антибиотикам. Концентрации

антибиотиков, которые необходимы для реализации бактерицидного влияния на микроорганизмы, структурированные в биопленку, примерно в 10–100 раз превышают таковые для их планктонных форм. Почему важно знать и влиять на эти бактериальные биопленки? Чаще всего мы сталкиваемся с повторными острыми респираторными заболеваниями вирусной природы. У детей при повторных острых инфекциях в 80–90% случаев имеет место вирусно-бактериальная ассоциация заболевания, и у 60% больных развиваются бактериальные осложнения, при которых и формируются эти биопленки. Наиболее перспективным в настоящее время является использование антибиотиков, но не всех, а тех, которые разрушают структуру биопленки (группа макролидов), или проникают через биопленки (фторхинолоны). Но фторхинолоны мы очень редко применяем в детской практике. И вторая группа препаратов – это прямые муколитики, которые способны влиять именно на адгезию бактерий и разрушать структуру биопленки, усиливая активность антибиотиков. Самое сильное звено в данной схеме – блокирование адгезии.

Воздействовать на биопленки можно путем блокирования первоначальной адгезии бактерий к поверхности, подавления синтеза или разрушения клеточного матрикса, нарушения межклеточного обмена информацией, что и обеспечивает большую результативность лечения по сравнению со стандартной антибактериальной терапией. Уже в 1997 г. *in vitro* при приеме ацетилцистеина было отмечено его влияние на угнетение образования биопленок *Staphylococcus epidermidis*. При этом осуществляется дезинтеграция (нарушение структуры) матрикса его биопленки (подтверждено электронной микроскопией).

Чем выше концентрация ацетилцистеина, тем больше разрушение матрикса биопленки (min 2 мг/мл). В качестве монотерапии N-ацетилцистеин подавляет возникновение биопленок *Escherichia coli* и разрушает уже существующие, а при сочетании с фосфомицином значи-

тельно усиливается бактерицидный эффект последнего. Протекторная активность АЦЦ в отношении формирования биопленок обусловлена его свойством препятствовать адгезии бактерий к поверхности, разрушать внеклеточные полисахариды биопленок, и даже тормозить их синтез бактериями (А.С. Olofsson и соавт., 2003).

АЦЦ разрушает биопленки Г(+), Г(-) бактерий и кандид. Образование УНМ биопленок и синтез факторов вирулентности регулируются феноменом «чувство кворума», который находится под контролем ряда генов. АЦЦ ингибирует эти гены, подавляет образование биопленки и усиливает фагоцитоз (выделение H_2O_2). Препарат уменьшает образование пленок бактериями, улучшает проникновение антибиотиков в очаг инфекции.

Доказано положительное влияние АЦЦ на эндобронхиальную колонизацию бактерий. Препарат препятствует адгезии бактерий к слизистой оболочке ротоглотки, которая является резервуаром эндобронхиальной инфекции. Это является еще одним механизмом, благодаря которому АЦЦ уменьшает частоту возникновения респираторных заболеваний у детей при профилактическом назначении в осенне-зимний период (подтверждено результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах, 9 медицинских центров Европы).

Применение АЦЦ при легочной дисплазии

Исследования были проведены российскими учеными и опубликованы в 2012 г. Эффективность применения АЦЦ в комплексной терапии обострения бронхолегочной дисплазии с целью разжижения мокроты и улучшения дренажной функции бронхов была доказана следующими клиническими данными – уменьшение интенсивности и длительности кашля и повышение способности к откашливанию у этих детей.

С помощью препарата в состоянии естественного сна была проведена функция внешнего дыхания, и не было подтверждено наличие так

называемого «синдрома заблачивания», чего обычно опасаются при назначении препарата у детей этой возрастной группы. То есть через 3–4 часа после приема разовой дозы объем мокроты у этих пациентов по показателям внутреннего и внешнего дыхания не изменяется.

АЦЦ обладает высоким профилем безопасности благодаря своему составу – он является производным природной аминокислоты цистеина. Было показано, что у больных с заболеваниями дыхательных путей частота побочных эффектов, требующих прекращения терапии, не превышает таковую при приеме плацебо. Согласно данным мета-анализа, посвященного безопасности применения ацетилцистеина, включающего 34 рандомизированных клинических исследования с участием более 2000 детей, нежелательные явления (тошнота, рвота, головная боль, сонливость) возникали редко и имели минимальную выраженность.

Препарат обладает доказанной в многочисленных исследованиях высокой эффективностью при пероральном приеме. По данным краткосрочных исследований (длительностью до 2 недель), применение АЦЦ 100–300 мг в сутки у детей как при монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками способствует снижению вязкости мокроты, интенсивности кашля, значительно облегчает откашливание, нормализует показатели ФВД (улучшая проходимость мелких бронхов).

АЦЦ играет важную роль в восстановлении и поддержании дренажной функции носа и пазух при лечении острых и хронических риносинуситов, гайморитов, которые сопровождаются выделением слизистого и слизисто-гноя секрет (риниты, синуситы, воспаление среднего уха). **При пневмонии АЦЦ** уменьшает повреждающее действие экссудата, заполняющего просветы альвеол и бронхов, способствует его рассасыванию и элиминации. Это способствует более полному и быстрому восстановлению структуры легочной ткани, уменьшая структурные изменения после патологического процесса.

Эффективность при муковисцидозе

Установлено, что препарат разрушает структуру внеклеточного матрикса, образованного *P.aeruginosa* и ингибирует продукцию слизи *S. epidermidis* (С.А. Gordonetal., 1991; С. Perez Grinaldo et al., 1997; Т. Zhao et al., 2010). Полное разрушение биопленки синегнойной палочки достигалось при использовании N-ацетилцистеина 10 мг/мл, тогда как сочетание с ципрофлоксацином позволяло достичь аналогичного эффекта при использовании муколитика в концентрации 2,5 мг/мл (Китай). При муковисцидозе АЦЦ применяется в составе базисной терапии постоянно или с перерывами, но не более 7 дней (Протокол оказания мед. помощи больным муковисцидозом, приказ министерства здравоохранения Украины №128 от 19.03.2007 г.).

АЦЦ не влияет на противовирусный иммунитет, но в 3 раза снижает частоту манифестных форм ОРВИ, уменьшает выраженность как респираторных, так и общих симптомов. В группе больных ОРВИ, получавшей АЦЦ, заболевание протекало значительно легче, быстрее наступало выздоровление. Эти эффекты АЦЦ объяснены антиоксидантной активностью и регулирующим воздействием на продукцию и высвобождение цитокинов.

Можно ли назначать АЦЦ детям до 2 лет?

По данным французских педиатров, производные ацетилцистеина являются одним из наиболее часто назначаемых средств для детей младше 2 лет жизни. Но в связи с возрастными анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта у детей этой возрастной группы назначение АЦЦ должно происходить при наличии хорошего кашлевого рефлекса и не позднее чем за 3 часа до сна.

Назначение с антибиотиками

Случаи инактивации антибиотиков АЦЦ наблюдались исклю-

чительно во время экспериментов *in vitro* при непосредственном смешивании последних. Несовместимость наблюдалась с полусинтетическими пенициллинами, тетрациклинами (исключение – доксициклин), цефалоспоридами, а также аминоклизидами.

Преимущества препарата еще и в разнообразии лекарственных форм (гранулы, таблетки, сироп, раствор), что позволяет вводить его различными путями, в том числе комбинируя их; точно дозировать; применять у пациентов любого возраста. Можно растворять в чае, соке, воде, при этом эффективность действующего вещества не изменяется.

Особенности режима приема АЦЦ

Рекомендуется применять после приема пищи. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата. Длительность лечения: острые заболевания 5–7 дней, хронические – длительное время или курсами по несколько месяцев (до 2 лет). Оральное применение антибиотиков не должно совмещаться с приемом АЦЦ и возможно с интервалом не менее 2 часов. Нельзя одновременно применять АЦЦ и противокашлевые средства – в связи со снижением кашлевого рефлекса возможен опасный застой слизи.

Список литературы

1. И.В. Давыдова, Т.В. Турти, Е.П. Зимина, В.В. Алтунин. Муколитики в терапии бронхолегочной дисплазии // Педиатрическая фармакология. -2012. -Том 9, №5
2. Протокол оказания медицинской помощи больным муковисцидозом, Приказ МЗ Украины №3128 от 19.03.2007.
3. C.A Gordon et al., 1991; C.Herez Giraldo et al., 1997; T. Zhao et al., 2010.
4. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Применение N-ацетилцистеина в комбинации с антибактериальными препаратами при лечении респираторных заболеваний у детей // РМЖ-2012.
5. А.В. Голуб. Бактериальные биопленки - новая цель терапии? Болезни и возбудители. Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. 2012, Том 14, №1, с.22-23.
6. Melissa K. Schaefe et al. Adverse Events From Cough and Cold Medication in Children. Pediatrics 2008;121; 783-787.
7. Американский журнал респираторной медицины и реаниматологии, 1997; (156). Pintucci G.P. et al., 2010.
8. Roveta A., Debbis E., Schito G., Marchese A. Comparison of activity of N-acetylcysteine? ambroxol on Staphylococcus aureus biofilms // GИММОС. 2004. Vol.S.P.1-12.
9. Riise Gt. Eur Respir J. 1984; 7:94-101.

Торговое название

АЦЦ® юниор

Международное непатентованное название

Ацетилцистеин

Лекарственная форма

Шипучие таблетки.

Показания к применению

Секретолитическая терапия при острых и хронических заболеваниях бронхов и лёгких, сопровождающиеся нарушением образования и транспортировки мокроты.

Способ применения и дозировка

Взрослые и подростки в возрасте старше 14 лет: по 1 шипучей таблетке 2-3 раза в день;

Дети и подростки в возрасте от 6 до 14 лет: по одной шипучей таблетке 2 раза в день;

Дети в возрасте от 2 до 5 лет: по ½ шипучей таблетки 2-3 раза в день.

Побочные действия

Редко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$):

- стоматит, диарея, рвота, изжога и тошнота, головная боль, шум в ушах; кровотечения, частично связанные с реакциями повышенной чувствительности.

Очень редко ($<0,01\%$):

- аллергические реакции – зуд, крапивница, кожная сыпь, бронхоспазм, тахикардия и артериальная гипотензия. Сообщения относительно бронхоспазма преимущественно касались пациентов с повышенной реактивностью бронхиальной системы, связанной с бронхиальной астмой.

Противопоказания

- гиперчувствительность к ацетилцистеину или любому компоненту препарата, наследственная непереносимость фруктозы, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, детский возраст до 1 года.

Особые указания

Секретолитическое действие АЦЦ® поддерживается достаточным приёмом жидкости.

Беременность и лактация

Назначение АЦЦ не рекомендуется, т.к. отсутствует опыт применения во время беременности и лактации.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата АЦЦ Юниор (РК-ЛС-5 №012252 от 13.01.2014), утвержденной приказом №12 от 13.01.2014 г.

Адрес компании:

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан
г. Алматы, ул. Луганского, 96
Номер телефона: +7 727 258 10 48
Номер факса: +7 727 258 10 47
E-mail: kzsds.drugsafety@sandoz.com

Посиндромная инфузионная терапия в практике врача-терапевта



Лишневская В.Ю.

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», г. Киев

Конечной целью лечения любого острого или хронического заболевания является восстановление сбалансированного состояния внутренней среды организма (внутриорганизменного гомеостаза).

Для достижения указанной цели важно не только воздействовать на непосредственные патогенетические звенья основного заболевания, но и своевременно корректировать системные изменения. К системным изменениям относятся нарушения энергетического обмена, кислотно-щелочного равновесия, водно-электролитного баланса, которые развиваются вследствие нарушений обменных процессов, ухудшения функционирования дренажных систем (в том числе иммунной) и накопления в тканях и биологических жидкостях организма эндогенных токсинов.

Эндогенная интоксикация – патологическое состояние, вызванное токсическими веществами эндогенного происхождения.

Эндогенная интоксикация сопровождает любой патологический процесс.

Эндогенная интоксикация является причиной тяжелого течения заболевания, низкой эффективности проводимой терапии.

Согласно определению, эндотоксины – это вещества, оказывающие токсическое воздействие на организм и представляющие собой естественные продукты жизнедеятельности, появившиеся в больших количествах в биологических средах при различных патологических состояниях.

Эндотоксины оказывают прямое и опосредованное (дистантное) действие. Прямое действие: деструкция белков и липидов клеток, блокирование синтетических и окислительных процессов в клетках.

Дистантное действие: межорганный и межсистемный.

Традиционно понятие эндотоксикоза ассоциируется с угрожающими жизни состояниями – сепсисом,

ожоговым и травматическим шоком и т.д. Однако и врач-терапевт сталкивается с проявлениями эндотоксикоза ежедневно при лечении хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета I и II типов, хронической печеночной и почечной недостаточности, дисбактериоза, хронического обструктивного бронхита, системных заболеваний, острых воспалительных реакций, аллергических заболеваний и т.д.

Учитывая, что основными патогенетическими звеньями эндотоксикоза являются нарушение кислотно-щелочного равновесия, водно-электролитного баланса, микроциркуляции и реологических свойств крови, очевидно, что его прогрессирование чревато не только усугублением тяжести течения заболевания, но и в критических случаях нарушением жизнеспособности организма.

Нарушение кислотно-щелочного равновесия

Уровень pH зависит от состояния химических буферных систем (бикарбонатной, фосфатной, белковой и гемоглобиновой) и физиоло-

гических механизмов поддержания КЩР, непосредственно связанных с состоянием легких, почек, печени, и, очевидно, нарушается при функциональной несостоятельности указанных органов.

Учитывая, что физиологически в организме образуется в 20 раз больше кислых продуктов, чем основных, нарушение физиологических механизмов компенсации при патологии приводит, в первую очередь, к развитию ацидоза. При этом респираторный ацидоз обусловлен в основном дыхательной недостаточностью различного генеза, в то время как метаболический ацидоз сопровождается сердечную, дыхательную, почечную и печеночную недостаточность.

Патофизиологические эффекты ацидоза достаточно обширны:

- прямое депрессивное действие на гемодинамику;
- снижение инотропной функции сердца;
- нарушение тканевой перфузии;
- инактивация ряда важных ферментов, в том числе Na^+/K^+ -АТФ-азы;
- метаболическая активация

симпатоадреналовой и эндокринной систем, что значительно отягощает течение различных заболеваний.

В условиях ацидоза снижается активность лекарственных препаратов (например, аминокликозидов), аритмии на фоне метаболического ацидоза, как правило, резистентны к лечению антиаритмическими препаратами.

Таким образом, нарушение КОС значительно отягощает течение различных патологических процессов и усложняет их лечение.

Водно-электролитный баланс

Не менее важным звеном сердечной и почечной недостаточности, токсикоза беременности, цирроза печени, заболевания почек, анасарки, асцита и целого ряда других заболеваний являются нарушения водного и электролитного обмена. Дефицит ОЦК до 15% (около 1000 мл) может проявляться лишь постуральными изменениями гемодинамических показателей (АД, ЧСС). Надеяться, что больной самостоятельно восполнит дефицит жидкости не всегда рационально.

Какой гидробаланс у вашего пациента?

Поддержание необходимого гидробаланса больного является ключевым фактором в прогнозе его заболевания. Реаниматологи очень серьезно относятся к вопросу гидробаланса пациентов, используя специальную формулу – соотношение введенной и выделенной организмом жидкости за определенный промежуток времени. В это же время врачи терапевтических специальностей не уделяют должного внимания нарушению водного баланса пациента.

Дегидратация больного приводит к снижению венозного возврата и сердечного выброса с последующим нарушением периферического кровотока и гипоксией, гемоконцентрации с замедлением кровотока, усугублением циркуляторных расстройств и повышением свертывания крови. Дегидратация особенно тяжело отражается на состоянии пожилых пациентов, больных с поражением сердца, почек, циррозом печени.

Суточная потребность организма в воде коррелирует с ежедневными потерями жидкости. Так, здоровый человек с нормальной функцией почек ежедневно выделяет 1000–1500 мл мочи. Потери с калом составляют от 100 до 300 мл в сутки. Потери же через легкие и кожу равны в среднем 1000 мл в сутки (850–1500 мл), из них 60% жидкости теряется через кожу и 40% – через легкие. Исходя из этого, средняя физиологическая потребность в воде (при прочих неизменных факторах) составляет 20–30 мл*кг/сутки.

Потери жидкости могут значительно возрастать при повышенной температуре тела (3 мл/кг на каждый градус выше 37°C), одышке (10 мл/кг на каждые 10 дыханий в минуту выше 25) и, особенно, усиленном потоотделении, которое может достигать 1000–3000 мл в сутки, что обязательно необходимо учитывать, рассчитывая объем инфузионной терапии.

Электролиты

Для обеспечения физиологической потребности в электролитах необходимо ежедневное поступление 50–70 ммоль натрия, 50–70 ммоль калия, 100 г углеводов, 30–40 г белков на 1 м² поверхности тела в сутки.

Хроническое нарушение водного обмена приводит к дисбалансу электролитов, а значит, повышает риск развития аритмий, нарушения нейромышечного проведения, ухудшает действие биологически активных веществ, регуляцию физико-химического состояния клеточных мембран и биологических жидкостей.

Нарушение реологических свойств крови

Не менее значимым регулятором стабильности гомеостаза организма является реологическое состояние крови, которое является одним из основных факторов, определяющих уровень перфузии органов и тканей.

На сегодняшний день доказано значение синдрома гипервязкости крови в патогенезе сосудистых поражений при артериальной гипертензии, атеросклерозе, сахарном диабете.

Таким образом, системные нарушения внутриорганизменного гомеостаза, сопровождающие острые

и хронические соматические заболевания, являются проявлением синдрома эндогенной интоксикации организма и требуют обязательной медикаментозной коррекции.

Очевидно, что для коррекции описанных проявлений эндотоксикоза требуется системное многоплановое воздействие на организм, которое наиболее адекватно может быть реализовано с помощью инфузионной терапии.

Проведение инфузионной терапии способствует:

- ликвидации расстройств обмена веществ;
- дезинтоксикации;
- восполнению объема циркулирующей крови и ликвидации гиповолемии; восстановлению водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия;
- улучшению микроциркуляции и перфузии тканей;
- устранению нарушений реологических и коагуляционных свойств крови; улучшению доставки лекарств к патологическому очагу.

Лечение

Первой реагирует на инфузию система кровообращения, так как переливаемые препараты оказывают непосредственное воздействие на сосуды, кровь и деятельность сердца. При этом проявляются объемный, реологический и гемодилюционный эффекты.

Реологический эффект инфузий определяется прежде всего разжижением крови и уменьшением ее вязкости.

Гемодилюция (разведение крови) изменяет условия периферического кровообращения и тем самым способствует стабилизации обменных процессов и, что особенно важно, улучшению эффективного транспорта кислорода. Известно, что транспорт кислорода – одна из важнейших функций системы кровообращения. При этом основной причиной тканевой гипоксии, в отличие от общепринятого мнения, является не уменьшение кислородной емкости в связи с потерей эритроцитарного объема, а ухудшение жидкостных свойств крови. Дока-

зано существенное уменьшение (в 2–3 раза) транспорта кислорода при ступении крови. Увеличение кислородного обеспечения наблюдается во всех случаях, когда инфузионная терапия способствует улучшению периферического кровообращения.

Хотя во врачебном сознании инфузионная терапия чаще ассоциируется с интенсивной терапией, однако представленные выше данные убедительно свидетельствуют о том, что инфузионная терапия должна быть важным инструментом в комплексном лечении многих хронических заболеваний.

Фармакологические особенности инфузионных препаратов

Если при всех других путях введения лекарственный препарат должен пройти через ряд биологических мембран (в том числе подвергшись агрессивному действию желудочного сока) и только часть его попадает в системный кровоток, то при внутрисосудистом введении лекарственный препарат полностью попадает в кровеносное русло. В этом случае его биодоступность всегда равна 100%.

Для того чтобы проводимая инфузионная терапия была максимально эффективной и не сопровождалась осложнениями, важно контролировать элементарные показатели:

- осмотр пациента: оценка цвета кожи и слизистых, их влажности, тургора тканей, наполнения и пульсации вен шеи, дыхания;
- учет выделенной мочи (а также других выделений) и введенной жидкости;
- подсчет частоты пульса и дыхания, измерение АД;
- аускультация сердца и легких;
- лабораторные исследования: гематокрит, уровень глюкозы, электролитов, мочевины и креатинина.

Предлагаемый на сегодняшний день спектр препаратов для инфузионной терапии достаточно широк, однако большинство имеющихся в арсенале средств обладают определенной специфичностью состава и

механизма действия, что обуславливает целесообразность их использования с определенной, достаточно узко направленной целью.

Так, препаратами выбора для создания эффекта гемодиллюции традиционно считались декстраны (полиглюкин, реополиглюкин). Неоспоримой является способность декстранов улучшать гемореологические показатели за счет удержания в сосудистом русле значительного количества жидкости. В то же время, несмотря на выраженную гемодиллюцию, должную приводить к значительному снижению вязкости крови, на поверку оказалось, что декстраны, имеющие молекулярную массу 60–70000 Д (полиглюкин), вопреки ожиданию не только не уменьшают, но значительно увеличивают образование внутрисосудистых агрегатов форменных элементов крови, в первую очередь эритроцитов, что приводит к значительному ухудшению перфузии органов и развитию тяжелых поражений внутренних органов, известных под названием «декстранового синдрома».

Низкомолекулярные декстраны хотя и не имеют таких побочных эффектов, однако также обладают сенсibiliзирующими свойствами и при их применении могут накапливаться продукты распада в клетках РЭС, что ограничивает дозировку препаратов и возможность применения с дезинтоксикационной целью. По оценкам европейских специалистов, применение декстранов связано с риском возникновения реакций на препарат, в том числе с угрозой для жизни пациентов.

В отличие от коллоидов кристаллоиды не обладают иммуногенными свойствами. Наиболее известным и наиболее широко используемым до сегодняшнего дня представителем группы кристаллоидов является 0,9% NaCl. Еще в 1881 г. Н. Landerer впервые ввел 0,9% раствор поваренной соли, обеспечив бессмертие этой инфузионной среде. Хотя раствор впоследствии получил название «изотонический» или даже «физиологический», он содержит только два иона – Na^+ и Cl^- , в количествах,

значительно превышающих физиологические значения. В результате, введение больших объемов «физиологического» раствора приводит к развитию гипернатриемии и гиперхлоремии. Основным последствием такой диспропорции является формирование гиперхлоремического метаболического ацидоза. Вероятность его развития пропорциональна объему вводимого раствора.

Главным недостатком кристаллоидов является их быстрое перераспределение из сосудистого русла во внеклеточное пространство: 75–80% введенного препарата через 1,5–2 часа после инфузии оказывается в интерстиции. В связи с этим при изолированном применении кристаллоидов требуется введение большого объема раствора, что чревато риском развития отека синдрома.

В последние годы была переосмыслена функциональная роль изотонического раствора и определена его основная задача – носитель электролитных и лекарственных концентратов

В 1882 г. немецкий фармаколог и гомеопат Sydney Ringer предложил для клинического применения электролитный раствор, в котором, наряду с ионами Na^+ и Cl^- , присутствовали также ионы K^+ и Ca^{2+} .

Раствор Рингера отличается сбалансированным катионным составом, что делает его более близким к плазме крови, т.е. более физиологичным. Тем не менее, раствор Рингера имеет тот же основной недостаток, что и физиологический раствор – он не задерживается в сосудистом русле и быстро выходит в межклеточное пространство. Таким образом, основная задача раствора Рингера – замещение потерь внеклеточной жидкости (обильная рвота, понос, тяжелые инфекционные заболевания и др.).

Описанные кристаллоидные растворы (равно как и реамберин, рингер-лактатный, трисоль, ацесоль) восстанавливают водно-электролитный баланс, обладают умеренным дезинтоксикационным и диуретическим действием. В то же время количество «точек приложения» данных солевых растворов

Таблица. **Терапевтическое действие основных инфузионных препаратов**

Инфузионный препарат/ Терапевтическое действие	NaCl (0,9% раствор)	Реосорбилакт	Глюкоза (5% раствор)	Рингера раствор	Сорбилакт	Ксилаг	Лагрен	Рингера лактатный р-р	Декстран-70 (6% р-р)	Декстран-40 (10% р-р)	Гидроксиэтилкрахмал	Реамберин	Натрия гидрокарбонат
Диуретическое	-	+	-	-	+++	+	+	-	-	-	-	-	-
Дезинтоксикационное	-	+++	-	+	+++	++	-	+	-	-	+	+	-
Увеличение ОЦК (или плазмы)	+	++	+	+	+++	++	+	+	+++	++	+++	+	-
Противошоковое	-	++	-	-	+++	+	-	-	+++	+	+++	-	+
Нормализация КОС	-	+++	-	-	+++	++	-	-	-	-	-	-	++
Улучшение реологических свойств крови	-	++	-	-	+++	+	+++	+	-	+	+	+	-
Улучшение микроциркуляции	-	+++	-	-	+++	+	+++	+	-	-	-	+	-
Нормализация минерального обмена	+	+++	-	++	+++	++	++	+	-	-	-	-	+
Среда для в/в введения препаратов	+++	-	++	+++	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Источник энергии	-	+	+	-	+++	+	-	-	-	-	-	-	-
Аллергическое или псевдоаллергическое	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	++	-	-
Стимуляция перистальтики кишечника	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+	-

+ – действие препарата незначительное; ++ – действие препарата выражено умеренно;

+++ – действие препарата сильно выражено; – – препарату не присуще данное терапевтическое действие.

способствует реализации одной, максимум нескольких задач, тогда как другие – не менее важные – остаются на втором плане. Недостаточная эффективность указанных растворов постоянно подталкивает к поиску альтернативных инфузионных препаратов.

При этом следует помнить, что основным принципом, которым следует руководствоваться при выборе препарата для инфузионной терапии у больных с проявлениями эндотоксикоза на фоне хронического соматического заболевания, является принцип малообъемной инфузионной терапии, т.е. терапии, основанной в первую очередь на перераспределении эндогенной жидкости без введения значительных объемов экзогенного «растворителя»

Принцип действия малообъемной инфузионной терапии на примере реосорбилакта:

- благодаря гиперосмолярности реосорбилакт вызывает поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что спо-

собствует усилению микроциркуляции и перфузии тканей;

- перемещение жидкости из межклеточного сектора во внутрисосудистое пространство приводит к увеличению ОЦК за счет увеличения объема плазмы;
- корригирует метаболический ацидоз (реосорбилакт обладает большей ощелачивающей способностью, чем р-р Рингера-лактатный за счет натрия лактата, которого в нем больше почти в 6 раз);
- устраняет водно-электролитные нарушения.

Реосорбилакт также нормализует реологические свойства крови – одну из главнейших задач неинтенсивной инфузионной терапии:

- снижает относительную вязкость крови (в первую очередь – снижает концентрацию фибриногена);
- способствует дезагрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Таким образом, использование препаратов малообъемной инфу-

зионной терапии позволяет устранять проявления эндотоксикоза без введения больших доз препаратов и длительных инфузий, что очень важно при лечении больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта.

Вывод

Количество основных препаратов для инфузионной терапии не так уж велико, у каждого в той или иной степени выражено то или иное терапевтическое действие (табл.).

Принимая решение о назначении инфузионного препарата, врачу необходимо учитывать:

- наличие клинико-патогенетических синдромов у каждого конкретного пациента;
- спектр терапевтического действия препарата.

Инфузионная терапия – эффективный инструмент в руках врача, который позволяет своевременно корректировать системные изменения.

Впервые опубликовано в журнале «Здоров'я України», №10, 2010, стр. 1–4.

Диагностика и лечение аллергического отита



Зайков С.В., Скичко С.В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова;
Винницкая центральная районная клиническая больница, г. Винница

Аллергическим отитом (АО) называется воспаление наружного или среднего уха, вызванное причинно-значимыми аллергенами. АО чаще болеют дети грудного и младшего возраста, но заболевание регистрируется и в других возрастных группах пациентов. Так, хронический средний серозный отит, к которому чаще относится и АО, является самой частой причиной тугоухости у детей в США. Аллергический генез рецидивирующего среднего отита у детей в этой стране диагностируется в 14–18% случаев. АО может быть самостоятельным заболеванием, но чаще он сопровождается другими аллергическими заболеваниями (АЗ): аллергический ринит, бронхиальную астму, атопический дерматит, крапивницу, лекарственную, пищевую аллергию и пр. Необходимо отметить, что АО существенно снижает качество жизни пациентов, в первую очередь за счет развития тугоухости, которая негативно отражается на социальном статусе пациентов, снижает их работоспособность, способность к обучению, отдыху, занятию спортом, общению и пр.

Развитие гиперчувствительности к различным аллергенам на фоне отягощенного личного или семейного аллергологического анамнеза является обязательным условием развития АО. В силу анатомического расположения ушей они часто подвергаются воздействию бытовых (особенно клещей рода *Dermatophagoides*), пыльцевых, бактериальных и грибковых, реже – эпидермальных и инсектных (тараканы и прочие насекомые) аллергенов, а также лекарственных препаратов, пищевых продуктов, продуктов бытовой химии, косметических веществ. При этом роль пищевых аллергенов особенно велика в развитии АО у детей, что подтверждается данными Т.М. Nsouli et al. (1994), согласно которым гиперчувствительность к пищевым аллергенам выявлена у 78% детей с рецидивирующим средним отитом. У взрослых аллергическое поражение наружного уха по типу контактного дерматита чаще ассоциируется с наружным применением лекарственных (например, неомицина) или косметических средств. Важное значение в развитии АО играют предрасполагающие факторы, такие как: 1) анатомические нарушения –

гипертрофия аденоидной вегетации, небных миндалин, расщелина неба, опухоли носоглотки, отек слизистой и большое количество отделяемого в носоглотке, вызванные развитием АЗ или инфекционной патологии; 2) функциональные нарушения – спадение стенок слуховой трубы вследствие снижения эластичности, неполное раскрытие глоточного отверстия слуховой трубы вследствие дисфункции мышцы, натягивающей мягкое небо; 3) сопутствующие АЗ, и прежде всего аллергический ринит (АР), поскольку отек слизистой оболочки носа нарушает регуляцию давления в полости среднего уха, в результате чего при глотании содержимое носоглотки под давлением поступает в среднее ухо.

В патогенезе АО лежит IgE-зависимый тип аллергической реакции. Так, при контакте с причинно-значимыми аллергенами у сенсibilизированного к ним пациента возникает гиперпродукция В-клетками специфических IgE (реже IgG₄-антител), с которыми на поверхности тучных клеток и базофилов связывается аллерген. В последующем происходит запуск ак-

тивирующих сигналов, приводящих к дегрануляции клеток-мишеней, высвобождению из них различных медиаторов аллергической реакции, развитию аллергического воспаления и появлению симптомов АО. Ранняя фаза аллергической реакции при отите возникает уже через несколько минут после контакта с аллергеном, а поздняя – спустя 4–6 часов.

Общепризнанной классификации АО, принятой для других АЗ, пока не существует, а применяемая реально в клинической практике классификация основана на анатомическом принципе и подразумевает разделение АО на аллергическое поражение наружного уха с развитием гиперемии, отека и инфильтрации кожи ушных раковин, слухового прохода, с заложенностью уха и нередким вовлечением в аллергический процесс барабанной перепонки, о чем свидетельствуют обнаруживаемые при отоскопии ее мутность и отечность, поражение среднего уха, сопровождающееся слизистыми или водянистыми выделениями из уха, гиперемией, отеком, иногда перфорацией барабанной перепонки.



Клинические проявления АО во многом сходны с симптомами инфекционных поражений уха, что требует проведения дифференциальной диагностики. Так, к основным жалобам пациентов с АО относятся: 1) шум, тупая боль в ушах, чувство тяжести в голове; 2) тугоухость – самый частый и тяжелый симптом АО; 3) ощущения зуда в ухе; 4) наличие слизисто-серозных, реже – слизистогнойных выделений из уха. Однако в связи с тем, что АО часто сочетается с АР, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, лекарственной, пищевой, инсектной аллергией и пр., то у больных появляются дополнительные жалобы, характерные для этих АЗ. Необходимо подчеркнуть, что при наличии нескольких АЗ ряд пациентов рассматривают жалобы со стороны уха как менее значимые и не связанные с основной аллергопатологией, в связи с чем обследуемые нередко не указывают симптомы со стороны уха без специального вопроса врача. Тугоухость у больных АО может быть временной, чередоваться с периодами улучшения слуха или постепенно нарастать. Слух понижается по типу поражения звукопроводящего аппарата, может быть снижена и костная проводимость. Иногда появляются аутофония, ощущение переливания жидкости в ухе. Особенно трудно выявить тугоухость у детей младшего возраста, которые еще плохо говорят. Дети, страдающие тугоухостью, обычно медлительны, невнимательны и непослушны. Родителям нередко приходится говорить с ними громче обычного или несколько раз повторять сказанное. Для детей младшего возраста также характерны раздражительность и нарушения сна, а дети старшего возраста обычно испытывают трудности в общении и учебе. Тугоухость может привести к отставанию в речевом и психическом развитии и нарушению социальной адаптации. Кроме того, у детей АО может принимать упорный, рецидивирующий характер, поскольку у них параллельно развивается отек слизистой оболочки носоглотки и слуховой трубы, что дополнительно ухудшает прогноз при этом заболевании. В отличие от отита инфекционной природы температура тела при АО не

повышена, симптомы интоксикации отсутствуют.

Диагностика АО основана на общих принципах диагностики АЗ и включает:

- сбор аллергологического анамнеза;
- оценку клинических симптомов;
- оториноларингологическое обследование;
- кожные (прик-тест) пробы с аллергенами;
- лабораторное тестирование (методы, предназначенные для регистрации реакций анафилактического типа) с аллергенами;
- общелабораторные и инструментальные методы обследования.

Сбор аллергологического анамнеза имеет очень важное значение не только в диагностике АО и других АЗ, но и в выявлении причинно-значимых аллергенов. К наиболее характерным анамнестическим признакам АО относят: 1) дебют заболевания в детском или молодом возрасте; 2) отягощенный личный и семейный аллергологический анамнез; 3) частое сочетание АО с другими АЗ (особенно с АР); 4) хороший эффект элиминации причинно-значимых аллергенов; 5) хороший эффект противоаллергической терапии (хотя его отсутствие не исключает диагноза АЗ).

Важное значение в диагностике АО имеет физикальное исследование и инструментальные методы обследования уха, носа и его придаточных пазух, которые проводятся оториноларингологами. При физикальном исследовании пациента можно обнаружить аллергическое поражение наружного уха с развитием гиперемии, отека и инфильтрации кожи ушных раковин, слухового прохода, экзематозного его поражения, а также признаки сопутствующих АЗ, на частое сочетание АО с которыми мы указывали выше. С целью диагностики АО проводятся следующие инструментальные методы исследования: 1) отоскопия (позволяет оценить состояние полости уха и выявить уменьшение подвижности барабанной перепонки); 2) исследование с помощью камертона (выявление

нейросенсорной и кондуктивной тугоухости); 3) акустическая импедансометрия (точный и высокочувствительный метод, позволяющий одновременно оценить подвижность барабанной перепонки и слуховых косточек, а также проходимость слуховой трубы); 4) тимпанометрия (позволяет установить причину нарушений, выявленных с помощью импедансометрии); 5) определение порога акустического рефлекса (позволяет выявить кондуктивную тугоухость любой степени даже у детей младше 3 лет); 6) аудиометрия (субъективная проводится у детей старше 5 лет и взрослых, а объективная – у детей младше 5 лет. Аудиометрию у детей младшего возраста проводят при рецидивирующем среднем отите, отставании в речевом развитии, а также в тех случаях, когда родители предполагают, что у ребенка тугоухость. При сомнительных результатах аудиометрии показано исследование слуховых вызванных потенциалов ствола мозга. С помощью этого метода можно обследовать даже новорожденных. Тимпанометрия позволяет выявить поражение барабанной перепонки и слуховых косточек или нарушение проходимости слуховых труб, аудиометрия – тугоухость); 7) парацентез (пункция барабанной полости).

При АО барабанная перепонка обычно не гиперемированная. Чаще она бледная, хотя может быть и серого, розового, янтарного, бледно-желтого или синего цвета. Обычно барабанная перепонка тусклая, утолщенная или морщинистая, несколько выбухает, иногда через нее можно увидеть уровень жидкости или пузырьки газа. Патогномичный признак хронического среднего серозного отита, который часто наблюдается и при АО, – белая рукоятка молоточка. В некоторых случаях костные ориентиры полностью отсутствуют. При парацентезе появляется вязкая, тягучая слизь, содержащая большое количество эозинофилов. Такая же жидкость обнаруживается в воздухоносных клетках сосцевидного отростка, однако она может приобретать и гнойный характер. При присоединении инфекции серозное отделяемое из уха становится гной-



ным, а слизистая барабанной полости гиперплазируется. Необходимо отметить, что характер жидкости, скапливающейся в барабанной полости, зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях она обычно желтая с относительно низкой вязкостью, по мере прогрессирования заболевания темнеет и становится более вязкой. На поздних стадиях содержимое барабанной полости приобретает серо-голубой цвет и становится очень вязким и клейким, препятствуя движениям слуховых косточек и барабанной перепонки.

Кожные пробы с бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, грибковыми, пищевыми аллергенами являются информативным и доступным методом определения спектра причинно-значимых аллергенов при АО. Наиболее технологичным и унифицированным среди всех кожных проб является прик-тест, который следует рекомендовать для диагностики АО, имеющего в своей основе реакции IgE-зависимого типа. Лабораторные методы специфической диагностики АО чаще используются при невозможности проведения или интерпретации тестов *in vivo* с аллергенами и заключаются в определении уровня специфического IgE в сыворотке крови с помощью радиоаллергосорбентного, радиоиммунного, иммуноферментного и хемилюминесцентного методов анализа. Повышение содержания общего IgE в сыворотке крови может лишь косвенно указывать на аллергическую природу поражения уха.

Общелабораторные и инструментальные методы обследования пациентов также важны для диагностики и дифференциальной диагностики АО. К ним относятся клинический анализ периферической крови, цитологическое, бактериологическое и вирусологическое исследование отделяемого из уха, носа, глаз, инструментальные методы исследования при наличии сопутствующих АЗ. Наличие эозинофилии в периферической крови относится к возможным, но не обязательным признакам АЗ. Ее отсутствие нельзя расценивать как отсутствие аллергической реакции, а наличие эозинофилии может указывать на паразитарные заболевания, микозы, заболевания крови и пр. Наличие по-

вышенного количества эозинофилов (от 10 до 100%) в содержимом из уха также не является обязательным для АО. Бактериологическое и вирусологическое исследование отделяемого из уха помогает в проведении дифференциальной диагностики с отитами инфекционной природы, а также позволяют выявить присоединение к аллергическому процессу вторичной микрофлоры.

Таким образом, к диагностическим критериям АО относятся:

- отягощенный аллергологический анамнез;
- наличие сопутствующих АЗ (АР, бронхиальная астма и пр.);
- положительные тесты *in vivo* с аллергенами (прик-тест);
- положительные тесты *in vitro* с аллергенами (РАСТ, ИФА);
- данные отоскопии;
- эозинофилия крови и отделяемого из уха;
- высокий уровень в содержимом барабанной полости специфического IgE.

Современные подходы к лечению больных АЗ (рекомендации ВОЗ, 1997) включают: 1) образование пациентов; 2) элиминацию «виновных» аллергенов; 3) фармакотерапию; 4) аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). В лечении больных АО большое значение имеет образование пациентов. Стратегия образования включает информированное понимание больными симптомов АО и сопутствующих ему АЗ, их самомониторинг, выполнение заранее разработанного аллергологом и оториноларингологом/сурдологом плана действий, письменный инструктаж пациентов, элиминацию причинно-значимых аллергенов и пр. Важное значение в лечении АО играют также элиминационные мероприятия, направленные на устранение или уменьшение контакта с «виновными» в развитии АО и сопутствующих ему АЗ аллергенами, а также с целью уменьшения риска попадания жидкости в среднее ухо у грудных детей не следует давать им соски-пустышки, поить из неплотно закрытых бутылок и кормить в положении лежа. Кроме того, рекомендуется увлажнять воздух в помещении, где находится больной. Если отит появился

на фоне обострения АЗ, необходимо устранить (уменьшить) контакт с аллергеном и неблагоприятными факторами окружающей среды. Фармакотерапия больных АО включает в себя использование следующих групп лекарственных средств: 1) антигистаминных препаратов (АГП); 2) стабилизаторов мембран тучных клеток (при сопутствующем АР); 3) сосудосуживающих препаратов (в т.ч. и при сопутствующем АР); 4) топических глюкокортикостероидов (ГКС); 5) антибактериальных или антифунгальных препаратов при присоединении бактериальной или грибковой флоры, преимущественно топических. Антилейкотриеновые препараты пока не нашли применения для лечения АО, хотя они могут быть использованы в схемах терапии сопутствующих АО бронхиальной астмы и АР. Естественно, что при развитии АО и сопутствующих ему других АЗ необходимо проведение в первую очередь противоаллергической терапии, однако в случае присоединения вторичной инфекции (инфекционного отита, ринита, гайморита и пр.) противоаллергическую терапию необходимо сочетать с антибактериальной, антифунгальной, противовоспалительной, санационной терапией и другими видами лечения. При этом необходимо отметить, что неадекватность лечения больных АО, как правило, обусловлена его гиподиагностикой. Нередко пациентам с длительно сохраняющимися симптомами ринита и отита не проводятся аллергологическое обследование и соответствующее лечение. Отсутствие правильно проведенных мероприятий по элиминации причинных аллергенов, неадекватность фармакотерапии, необоснованный отказ от проведения АСИТ способствуют сохранению симптомов и утяжелению заболевания, расширению спектра причинных аллергенов и развитию осложнений (хронический отит с тугоухостью, синусит и пр.). Пациенты с недиагностированным АР и АО или отсутствием адекватного лечения нередко длительно и бесконтрольно используют сосудосуживающие средства или системные ГКС, что приводит, в свою очередь, к развитию дополнительных серьезных осложнений фармакотерапии.



АО имеет вялое и длительное течение, трудно поддается лечению. В связи с этим подбор и комбинация лекарственных средств проводятся индивидуально с учетом тяжести заболевания, переносимости препаратов, возраста пациента, объема предшествующей терапии, сезонности обострений и пр. При этом предпочтение должно отдаваться современным неседативным АГП. Следует отметить, что действие гистамина на орган-мишень обусловлено главным образом его контактом с рецепторами 1-го типа (H_1). Этому контакту и должны воспрепятствовать АГП, что вызывает существенное уменьшение или полное исчезновение симптомов АЗ. Они могут уменьшать зуд, покраснение глаз, отек век. Среди АГП для местного применения в Украине зарегистрированы азеластин, кетотифен и олопатадин в форме глазных капель. Соответствующих лекарственных средств для лечения пациентов с АО и АР нет, что вполне оправданно с учетом эффективности при этих заболеваниях АГП системного действия, широкий спектр которых включает седативные АГП 1-го поколения (клемастин, хлоропирамин, прометазин и др.) и более современные препараты 2-го поколения (цетиризин, лоратадин, астемизол, эбастин, фексофенадин), их метаболиты (дезлоратадин, левоцетиризин). Основным механизмом действия АГП заключается в том, что они блокируют действие гистамина на H_1 -рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство с этими рецепторами значительно ниже, чем у самого гистамина. С другой стороны, данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Блокаторы H_1 -рецепторов снижают реакцию организма на гистамин, снимают обусловленный им спазм гладкой мускулатуры, уменьшают проницаемость капилляров и отек тканей, снимают гипотензивный и другие эффекты гистамина.

ГКС имеют очень большое значение в терапии больных АО. Они обладают потенциально высокой противовоспалительной активностью, которая связана с их ингибирующим действием

на клетки воспаления и их медиаторы, снижением проницаемости микрососудов, увеличением синтеза противовоспалительных белков, снижением числа эозинофилов, торможением продукции IgE. Эти препараты также снижают чувствительность рецепторов шокового органа к гистамину и механическим раздражителям. Наиболее часто в терапии АО с противовоспалительной целью применяются топические ГКС. Их введение обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно на шоковом органе при минимальных системных проявлениях. Однако следует помнить, что в нашей стране ушные капли содержат одновременно с ГКС (флуоцинолона ацетонид, дексаметазон, беклометазон) и противомикробные средства (ципрофлоксацин, неомицин, полимиксин В, хлорамфеникол), что не всегда необходимо и оправданно для больных АО, кроме того, их применение может способствовать дополнительной сенсибилизации пациентов, обострять проявления лекарственной аллергии, грибковой инфекции и пр. ГКС при АО рекомендуется применять короткими курсами. Данные рекомендации не касаются пациентов с сопутствующими АР или БА, при лечении которых применяются ингаляционные и эндоназальные формы ГКС.

Топические ГКС и особенно сосудосуживающие средства назначаются, как правило, коротким курсом. Для уменьшения отека слизистой и секреции слизи при сопутствующем АР назначают кромоны (в основном в детском возрасте) и ГКС для местного применения. При этом у пациентов нередко восстанавливается функция слуховой трубы. Системные ГКС при АО и АР обычно не используются.

Важным также представляется вопрос о выборе тактики лечения у больных АО в зависимости от степени его тяжести. При легком течении АО в условиях элиминации аллергенов и при отсутствии выраженных клинических проявлений заболевания постоянной базисной терапии не требуется. При возникновении симптомов АО рекомендуется прием АГП системного действия. При среднетяжелом и тяжелом течении АО и сопутствующего ему АР в период обострения заболевания показано

применение АГП в комбинации с курсовым применением сосудосуживающих препаратов и/или топических ГКС. При тяжелом течении АО, особенно при комбинации его с другими АЗ в стадии обострения, развитии осложнений возможно применение парентеральных форм АГП с последующим переходом на их пероральные формы, а также назначение части больных системных ГКС. В случае присоединения вторичной инфекции с развитием отита инфекционного генеза применяются те комбинированные лекарственные формы ушных капель, о которых говорилось выше.

Важным методом лечения больных АЗ является АСИТ. Данный метод может кардинально изменить чувствительность больного к аллергену, воздействовать практически на все фазы аллергической реакции и модифицировать течение болезни. Его применение показано в период ремиссии АО и сопутствующего ему АР, конъюнктивита и/или бронхиальной астмы, вызванных пыльцевыми, бытовыми, эпидермальными аллергенами. При АО и сопутствующих ему респираторных АЗ возможно применение различных схем АСИТ: короткой предсезонной терапии, полной предсезонной терапии, круглогодичной терапии, а также таких методов ее проведения, как подкожный или классический (растворы отечественных бытовых, пыльцевых и грибковых аллергенов для инъекционного применения), интраназальный, сублингвальный (отечественные драже с бытовыми и пыльцевыми аллергенами), пероральный. АСИТ не следует назначать пациенткам с АО и АР, если у них наступила беременность. Если же беременность наступила во время проведения АСИТ, то ее следует довести до конца, но с более медленным увеличением дозы аллергенов, чем у прочих пациентов.

В более редких случаях, обычно при анатомических и некорректируемых прочими методами функциональных нарушениях со стороны слуховой трубы и уха, проводится хирургическое лечение (аденотомия, катетеризация слуховой трубы, тимпанотомия с введением микрокатетера через кожу слухового прохода в барабанную полость и пр.). Так, при

аденоидах нарушается регуляция давления в барабанной полости (следует отметить, что нарушение проходимости слуховых труб при этом наблюдается редко). Улучшение после аденотомии может быть временным, поскольку остатки небной миндалины иногда вновь гипертрофируются. При хроническом среднем серозном отите, вызванном дисфункцией слуховой трубы, для выравнивания давления по обе стороны барабанной перепонки проводят катетеризацию слуховой трубы. В отличие от пункции барабанной перепонки катетеризация слуховой трубы обеспечивает длительную стабилизацию давления в барабанной полости, улучшает слух и нормализует функцию среднего

уха. Однако при этом повышается риск осложнений – рубцевания и атрофии барабанной перепонки. Реже наблюдаются холестеатома и перфорация барабанной перепонки (при удалении дренажной трубки). При поздней диагностике АО или его неадекватной терапии может понадобиться помощь сурдолога.

Таким образом, с учетом всего вышеизложенного можно утверждать, что аллергический отит является заболеванием, которому оториноларингологи и аллергологи Украины уделяют пока недостаточно внимания. Усилия этих специалистов и врачей общей практики должны быть направлены в первую очередь на раннюю диагностику этого забо-

левания, для чего необходимо шире применять специфические методы обследования больных. С целью лечения и профилактики аллергического отита следует использовать образовательные программы для больных, проводить элиминацию аллергенов, фармакотерапию (антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды), аллергенспецифическую иммунотерапию. Отсутствие своевременно верифицированного диагноза и противоаллергической терапии может привести к утяжелению заболевания, развитию осложнений (прежде всего тугоухости), расширению спектра аллергенов, развитию других аллергических заболеваний и их осложнений.

Список литературы

1. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-економика, 2000. 768 с.
2. Пухлик Б.М. Алергічні захворювання: Навчальний посібник. Вінниця: Нова книга, 2004. 240 с.
3. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей / Под ред. Р.М. Хаитова и др. М.: Литера, 2007. С. 161–170.
4. Al Anazy F.H. The Role of Nasal Allergy in Otitis Media with Effusion // Bahrain Medical Bulletin. 2011. Vol. 33, №1.
5. Aydogan B., Kiroglu M., Altintas D. The role of food allergy in otitis media with effusion // Otolaryngol Head Neck Surg. 2004. Vol. 130. P. 747–750.
6. Bernstein J.M. The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion // Otolaryngol Clin. North. Am. 1992. Vol. 25(1). P. 197–211.
7. Bernstein J.M., Lee J., Conboy K. Further observations on the role of IgE-mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion // Allergy Asthma Proc. 2009. Vol. 30(5). P. 470–481.
8. Borge P. Atopy and secretory otitis media. Immunological studies and responses to topical corticosteroid therapy // J. Laryngol. Otol. 1983. Vol. 97. P. 117–129.
9. Caffarelli C., Savini E., Giordano S. Atopy in children with otitis media with effusion // Clin. Exp. Allergy. 1998. Vol. 28. P. 591–596.
10. Corey J.P., Adham R.E., Abbas A.H. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion // Am. J. Otolaryngol. 1994. Vol. 15. P. 138–144.
11. Doyle W.J. The link between allergic rhinitis and otitis media // Upper airway disease. 2002. Vol., Issue 1. P. 21–25.
12. Fireman P. Otitis media and eustachian tube dysfunction: connection to allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 99. P. 787–797.
13. Hurst D.S., Weekley M., Ramanarayanan M.P. Evidence of possible localized specific immunoglobulin E production in middle ear fluid as demonstrated by ELISA testing // Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999. Vol. 121. P. 224–230.
14. Hurst D.S., Venge P. Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy // Allergy. 2000. Vol. 55. P. 435–441.
15. Marseglia G.L., Poddighe D., Caimmi D. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media // Curr. Allergy Asthma Rep. 2009. Vol. 9(6). P. 460–464.
16. Mion O., De Mello Jr J.F., Lessa M.M. The role of rhinitis in chronic otitis media // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003. Vol. 128. P. 27–31.
17. Newman L. Levocetirizine Equivalent to Cetirizine in Sedation, Efficacy // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2011. Vol. 107. P. 517–522.
18. Nsouli T.M., Nsouli S.M., Linde R.E. Role of Food Allergy in Serous Otitis Media // Annals of Allergy. 1994. Vol. 73(3). P. 215–219.
19. Skoner D.P. Complications of allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. P. 605–609.
20. Smirnova M.G., Birchall J.P., Pearson J.P. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion // Mediators Inflamm. 2004. Vol. 13. P. 75–88.
21. Sood S., Strachan D.R., Tsikoudas A. Allergic otitis externa // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 2002. Vol. 27(4). P. 233–236.
22. Van Cauwenberge P.B., Bellussi L. The adenoid as a key factor in upper airway infections // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 1995. Vol. 32 (Suppl.). P. 71–80.
23. Yeo S.G., Park D.C., Eun Y.G., Cha C.I. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media // Am. J. Otolaryngol. 2007. Vol. 28(3). P. 148–152.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», Аллергология и пульмонология (492), 2014, стр. 12–16.

Пищевые антибиотики могут вызвать аллергическую реакцию

Ученые выяснили, что у людей может развиться аллергическая реакция на антибиотики, остающиеся в пище. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*.

Сегодня использование антибиотиков в сельском хозяйстве запрещено на территории некоторых европейских стран, однако до сих пор разрешено на территории Канады и США.

В ходе исследования ученые изучали случай анафилактического шока после употребления черничного пирога у десятилетней девочки. Специалисты изучили здоровье девочки и образцы пирога. Как выяснилось, у ребенка была аллергия на пенициллин и коровье молоко. Кроме того, у девочки была астма и сезонная аллергия. Тем не менее, ни о каких возможных аллергических реакциях на любой из ингредиентов черничного пирога известно не было.

В результате было установлено, что анафилактическая реакция была спровоцирована черникой, которая содержала стрептомицин, антибиотик, который также применяют в качестве пестицида.

«Реакция на фрукты и ягоды, которые были обработаны антибиотиками-пестицидами для контроля роста бактерий, грибов и водорослей является весьма редкой», - комментирует доктор Джеймс Саблетт



(James Sublett), ведущий автор работы.

Анафилактический шок или анафилаксия – аллергическая реакция немедленного типа, состояние резко повышенной чувствительности организма, развивающееся при повторном введении аллергена. Одно из наиболее опасных осложнений лекарственной аллергии – летальный исход, примерно в 10-20 % случаев. Скорость возникновения анафилактического шока - от нескольких секунд или минут до 5 часов от начала контакта с аллергеном.

Ученые подчеркивают, что любой человек, обладающий риском развития аллергической реакции типа анафилактического шока, которая может угрожать его жизни, должен всегда иметь при себе эпинефрин и уметь его применять.

Несколько лет назад агентство по защите окружающей среды отметило риск использования стрептомицина в качестве пестицида. Ранее стрептомицин довольно часто применяли для лечения беременных женщин, однако, его действие оказалось связано с потерей слуха у детей.

*По материалам Medical News Today
Подготовил Владислав Воротников
Источник: Medlinks.ru*

Фруктовый коктейль обещает снизить остроту сезонной аллергии

Сезонная аллергия отравляет жизнь миллионам людей. Но на рынок вышло средство, которое обещает избавить от симптомов аллергии. В средстве содержится комбинация антигистаминного и противовоспалительного ингредиентов, рассказывает *The Daily Mail*.

Средство выходит в виде лекарственного сока –

смеси ананаса, лимона, яблока и имбиря. Такой коктейль богат витамином С, который позволяет ослабить иммунный ответ и симптомы аллергии. Эксперт Адрианна Стоянова рекомендует пить сок каждое утро в сезон цветения (с марта по сентябрь). В случае обострения сок можно пить и в течение дня. Некоторым показан прием заранее – до начала сезона цветения.

Витамин С – мощный антиоксидант. Он контролирует иммунную систему. Получается, природные соединения помогают организму справиться с аллергией, а не подавляют симптомы вслепую. В принципе, такую лекарственную смесь можно получить и дома.

Среди народных средств против сезонной аллергии также значатся мед (ложка съедается утром), ромашковый чай с лимонным маслом, смесь отвара грейпфрута и лимонного сока. От заложенности носа спасает мятный чай. Правда, всегда стоит помнить: у людей с сезонной аллергией нередко бывает пищевая аллергия. И натуральные средства способны усилить аллергическую реакцию.

Источник: Meddaily.ru



Аллергия усугубляет симптомы хронической обструктивной болезни легких

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, которые плюс ко всему страдают от аллергии, вероятность ухудшения симптомов заболевания и, в частности, респираторных симптомов возрастает в несколько раз, пришли к выводу ученые из Университета имени Джона Хопкинса в Балтиморе. Результаты исследования были опубликованы в *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

«Как известно, аллергическая чувствительность и воздействие аллергена на организм человека связаны с нарушениями функции легких, однако о последствиях воздействия аллергии на респираторные симптомы ученые долгое время ничего не знали», комментирует автор работы, Надя Хансел (Nadia Hansel).

В своем исследовании ученые изучали эффекты, которые оказывает аллергическая болезнь на здоровье дыхательной системы и анализировали данные Национального Здравоохранения по 1,381 больных хронической обструктивной болезнью легких и 77 бывших курильщиков с этим же заболеванием.

Ученые обнаружили, что 296 пациентов с аллергией более склонны к тяжелым респираторным симптомам. Из 77 курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких, у 23 была сильная аллергия. «Эти больные более вероятно будут хрипеть во время сна, просыпаться с кашлем, их респираторные симптомы усилятся до такой степени, что приведут к приему антибиотиков и потребуют дополнительного визита к врачу», – отмечается в исследовании.

«Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости своевременного лечения аллергии, что в свою очередь поможет уменьшить количество и тяжесть респираторных заболеваний у людей с хронической обструктивной болезнью легких», подчеркивает Хансел.

*По материалам Science Daily
Подготовил Юрий Шустов
Источник: Medlinks.ru*

Иглоукальвание снимает симптомы ХОБЛ

Иглоукальвание может быть весьма эффективным способом борьбы с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), установила в рамках своего нового исследования группа ученых из Японии. Работа имеет большую практическую ценность, поскольку предлагает первую реально действующую методику терапии ХОБЛ, которая считается третьей наиболее распространенной причиной неинфекционных смертей человека в мире – после заболеваний сердечно-сосудистой системы и рака.

ХОБЛ характеризуется постоянным кашлем без мокроты, от которого практически никак нельзя избавиться. Медики могут предложить пациентам с данным заболеванием лишь отказ от курения и контроль своего состояния при помощи специальных кислородных баллонов.

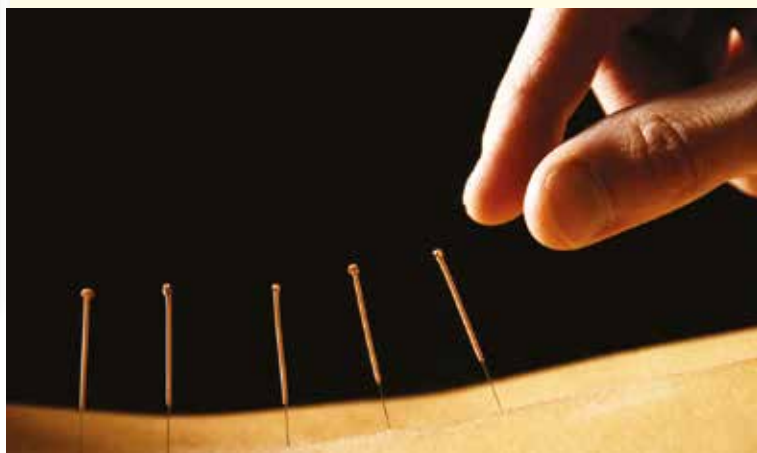
Вместе с тем, новая методика акупунктуры, которая была предложена японскими учеными, судя по всему, реально доказало свою действенность. В рандомизированном исследовании с участием 68 человек, больных ХОБЛ, ученые разделили участников на две группы – первая получала лечение иглоукальванием, в то время как во второй проводились процедуры-плацебо.

Впоследствии, эксперты проанализировали динамику ХОБЛ при помощи специальной шкалы Борга (шкала взаимоотношения интенсивности выполнения упражнений и самочувствия человека). Было установлено, что пациенты после акупунктуры могли не испытывать симптомов ХОБЛ, как минимум, на двух новых уровнях шкалы Борга уже после 12 недель терапии.

Чаще всего речь шла о пунктах шкалы «умеренная нагрузка» и «довольно тяжелая нагрузка», что по признанию самих испытуемых привело к существенному улучшению качества их жизни, поскольку именно на этих уровнях обычно сосредоточена их повседневная активность. Количество приступов одышки и кашля в тестовой группе в течение дня снизилось на 62%, по сравнению с основной группой. По словам специалистов, организовавших исследование, применение методики акупунктуры при более длительных сроках позволит добиться еще лучших результатов.

Следует отметить, что внимание к средствам восточной медицины сегодня наблюдается поистине беспрецедентное. Ученые внимательно изучают различные китайские травы и отвары, на предмет их возможного применения на практике. Не исключено, что акупунктура также будет включена в медицинское руководство по борьбе с ХОБЛ, как средство, которое будет заменять основное лечение или сопутствовать ему.

*По материалам Natural News
Подготовил Владислав Воротников
Источник: Medlinks.ru*



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕРОДУАЛ®Н

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 февраля 2013 г. №198

Торговое название БЕРОДУАЛН

МНН Нет

Лекарственная форма Аэрозоль для ингаляций дозированных, 200 доз, 10 мл

Описание Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая, или слегка коричневатая жидкость, свободная от суспендированных частиц, со спиртовым запахом.

Состав Одна доза препарата содержит активных веществ: ипратропия бромида моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг; вспомогательные вещества: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент), вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатомиметики ингаляционные. Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Фенотерол в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Код АТХ R03AK03

Фармакологические свойства **Фармакокинетика** Терапевтический эффект при комбинировании ипратропия бромида и фенотерола гидробромида достигается за счет местного действия в дыхательных путях. Фармакодинамика бронходилатации не связана с фармакокинетикой активных компонентов препарата. После ингаляции в дыхательных путях осаждается от 10 до 39% дозы. Часть дозы, осаждающаяся в легких, быстро достигает кровотока (в течение нескольких минут), а количество действующего вещества, остающегося в ротовой части, попадает внутрь постепенно через ЖКТ. Таким образом, системное воздействие определяется как пероральной биодоступностью, так и легочной. Почечная экскреция для обоих действующих веществ составляет 24 ч. Нет подтвержденных данных о том, что фармакокинетика двух компонентов в комбинации отличается от фармакокинетики каждого компонента по отдельности. Фенотерола гидробромид Плавшая внутрь часть препарата большей частью метаболизируется с образованием сульфат-конъюгатов. Абсолютная биодоступность низкая, около 1.5%. После ингаляции, примерно 1% вдыхаемой дозы выделяется за 24 часа с мочой в виде свободного фенотерола. Общая системная биодоступность – 7%. Связь с белками плазмы крови – 40%. Общий клиренс фенотерола составляет 1.8 л/мин, а почечный клиренс – 0.27 л/мин. Фенотерол и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер. Общая экскреция с мочой за 48 часов – 39% от дозы, через ЖКТ – 40.2% от дозы. Ипратропия бромид Совокупная почечная экскреция ипратропия бромида за сутки – от 3 до 13%. Общая системная биодоступность от 7 до 28%. Связь с белками плазмы крови менее 20%. Ипратропия бромид не проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения 1.6 ч. Общий клиренс – 2.3 л/мин, а почечный клиренс – 0.9 л/мин. Совокупная почечная экскреция за 6 дней – 3.2%, через ЖКТ – 69.4%. **Фармакодинамика** БЕРОДУАЛ Н – комбинированный препарат, состоящий из двух компонентов с бронхолитической активностью: ипратропия бромид – М-холиноблокатор и фенотерола гидробромид – бета₂-адреномиметик. Ипратропия бромид является четвертичным производным аммония, обладает антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Ипратропий тормозит рефлексы, проводимые блуждающим нервом, противодействуя эффекту ацетилхолина – нейромедиатора, высвобождающегося в нервных окончаниях. Антихолинергические средства предотвращают повышение внутриклеточной концентрации циклического гуанезин монофосфата (циклического ГМФ) в гладких мышцах бронхов, возникающее при взаимодействии ацетилхолина с мускариновыми рецепторами. Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена, главным образом, местным, а не системным антихолинергическим действием. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Фенотерола гидробромид оказывает прямое симпатомиметическое действие, избирательно стимулирует бета₂-адренорецепторы бронхов в терапевтических дозах. В более высоких дозах он обладает способностью стимулировать бета₁-адренорецепторы. Связывание с бета₁-адренорецепторами активирует аденилатциклазу при участии стимулирующего G-белка. Повышенный уровень циклического АМФ активирует протенинказу А, которая затем фосфорилирует белки-мишени в гладкомышечных клетках. Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию легкой цепи миозинкиназы, ингибированию гидролиза фосфоинозитида и открытию активируемых кальцием калиевых каналов.

Фенотерол гидробромид расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспазмических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после назначения фенотерол блокирует высвобождение бронхоконстрикторных медиаторов воспаления из тучных клеток. Применение более высоких доз фенотерола увеличивает мукоцилиарный клиренс. При более высоких концентрациях фенотерола в плазме крови, ингибирует сократимость матки. Также при использовании более высоких доз наблюдаются метаболические эффекты: липолиз, гликогенолиз, гипергликемия и гипокалиемия. Гипокалиемия обусловлена главным образом повышенным потреблением ионов калия скелетной мускулатурой. Бета₂-адренергические воздействия на сердце, такие как увеличение частоты и силы сердечных сокращений являются следствием влияния фенотерола на сосуды, стимуляции бета₂-адренорецепторов миокарда и, при использовании доз, превышающих терапевтические, бета₁-адренорецепторов. Как и при использовании других бета₂-адренергических препаратов отмечалось удлинение интервала QT при использовании высоких доз. Самым часто наблюдаемым эффектом бета₂-агонистов является тремор. В отличие от воздействия на гладкие мышцы бронхов к системным влияниям бета₂-агонистов может развиваться толерантность. При совместном применении ипратропия бромида и фенотерола, бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается бронхолитический эффект и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета₂-адренергического компонента, что облегчает индивидуальное дозирование препарата и способствует минимизации нежелательных реакций. Значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) и средней объемной скорости форсированного выдоха на 15% и более) у больных хронической обструктивной болезнью легких с приступами бронхоспазма наступает в течение 15 минут, максимальный эффект достигается через 1-2 часа и продолжается у большинства пациентов до 6 часов после введения. У 40% пациентов с бронхоспазмом, связанным с бронхиальной астмой, отмечается значительное улучшение ие функции легких (увеличение ОФВ₁ на 15% и более). При острой бронхоконстрикции БЕРОДУАЛ эффективен сразу после введения и, поэтому, также применим для лечения острых приступов астмы.

Показания к применению профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, обостренный или неосложненный эмфиземой).

Способ применения и дозы Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных рекомендаций врача, рекомендуется применение следующих доз. Взрослые и дети старше 6 лет **Лечение приступов:** В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы. Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью. **Прерывистая и длительная терапия** По 1-2 ингаляции на один прием, максимум до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день). Дозированный аэрозоль БЕРОДУАЛН у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых. Пациенты должны быть инструктированы о правильном использовании дозированного аэрозоля. Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз, встряхните баллон, снимите защитный колпачок и дважды нажмите на клапан аэрозоля.

Побочные действия кашель, раздражение в горле; фарингит; дисфония; бронхоспазм, в том числе парадоксальный бронхоспазм; отек слизистой рта и полости; ларингоспазм; сухость в ротовой полости и горле; рвота, тошнота; стоматит, воспаление языка; нарушение моторики желудочно-кишечного тракта; диарея, запор; гипокалиемия; положительная реакция на фенотерол при прохождении допинг-тестов (повышение результативности спортивной подготовки); крапивница, кожная сыпь, зуд; отек Квинке, гипергидроз; тахикардия; аритмия, в том числе мерцательная аритмия; суправентрикулярная тахикардия; ишемия миокарда; повышение систолического артериального давления; понижение диастолического артериального давления; головная боль, головокружение; закрытоугольная глаукома, повышение внутриглазного давления; нарушение аккомодации глаз; расширение зрачка; ухудшение остроты зрения; боль в глазном яблоке; отек роговицы; гиперемия конъюнктивы; гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света); легкий тремор скелетной мускулатуры, судороги; мышечная слабость, спазмы, миалгия; задержка мочеиспускания; повышенная возбудимость, нервозность, тревожное возбуждение, психические нарушения; анафилактические реакции (анафилактический шок, ангионевротический отек, гиперчувствительность)

Противопоказания повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веще-

ствам или другим компонентам препарата; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тахикардия; первый триместр беременности; детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия Бета₂-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (например, теofilлин) могут усиливать бронхорасширяющее действие БЕРОДУАЛН. Одновременное назначение других бета₂-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теofilлина) может приводить к усилению побочных эффектов.

Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия БЕРОДУАЛН при одновременном назначении бета₂-адреноблокаторов. Гипокалиемия, связанная с применением бета₂-адреномиметиков, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг концентрации калия в сыворотке крови.

С осторожностью назначать бета₂-адренергические средства пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета₂-адренергических средств. Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить неблагоприятное влияние бета₂-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Особые указания В случае внезапного появления и быстрого прогрессирования одышки (затрудненного дыхания) следует без промедления обратиться к врачу. Длительное применение: у пациентов, страдающих бронхиальной астмой или легкими формами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) симптоматическое лечение может оказаться предпочтительнее регулярного применения. У пациентов с бронхиальной астмой или стероидозависимыми формами ХОБЛ следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания. Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета₂-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ Н, для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета₂-агонистов, в том числе БЕРОДУАЛН, больше рекомендуемой в течение длительного времени, не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с БЕРОДУАЛом Н только под медицинским наблюдением. С осторожностью назначают одновременно с БЕРОДУАЛом Н анализ соотношения риска – ожидаемой пользы: сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитоз, закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря, муковисцидоз, детский возраст. Симпатомиметические средства, в том числе БЕРОДУАЛН, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Имеются данные, свидетельствующие о редких случаях миокардиальной ишемии, связанных с приемом бета₂-агонистов. Пациенты с основным тяжелым заболеванием сердца (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛН, должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления у них боли в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанного с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание оценке таких симптомов, как затруднение дыхания и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения. При назначении бета₂-агонистов возможно развитие выраженной гипокалиемии. Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: миопия, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль в глазах в тех случаях, когда аэрозоль ипратропия бромида отдельно или в сочетании с адренергическим бета₂-агонистом, попадал на слизистую оболочку глаз. Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозолевого ингалятора БЕРОДУАЛН и предупредить о мерах по защите глаз: боль в глазу, нечеткое зрение, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами в сочетании с покраснением глаза в виде конъюнктивальной или корневальной инъекции могут быть признаками острого приступа закрытоугольной глаукомы. При появлении перечисленных симптомов в любом сочетании следует начать лечение глазными каплями, вызывающими сужение зрачка и без промедления обратиться за специализированной медицинской помощью. У пациентов, имеющих в анамнезе муковисцидоз, возможны нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Применение препарата БЕРОДУАЛН может дать положительную реакцию на фенотерол при прохождении тестов на неклиническое злоупотребление психоактивными веществами (напр. для повышения результативности спортивной подготовки, применением допинга). Фертильность, беременность и период лактации Существующий клинический опыт показал, что фенотерол и ипратропия бромид не оказывают отрицательного действия на беременность. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности. Следует принимать во внимание ингибирующее влияние БЕРОДУАЛН на сократимость матки. Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия такие данные не получены. Учитывая способность многих лекарственных препаратов проникать в грудное молоко, следует соблюдать осторожность при назначении БЕРОДУАЛН женщинам, кормящим грудью. Исследования влияния при комбинированном применении фенотерола гидробромида и ипратропия бромида на фертильность человека не проводились. Однако данные клинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромида и ипратропия бромида по отдельности. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Исследований влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Тем не менее, необходимо информировать пациентов о возможных побочных действиях: головокружение, тремор, нарушение аккомодации, расширение зрачка и ухудшение остроты зрения во время приема БЕРОДУАЛН и рекомендовать соблюдать осторожность при вождении автомобиля или управлении механизмами. В случае появления у пациентов вышеуказанных побочных эффектов, следует избегать выполнения таких потенциально опасных для них операций, как управление транспортным средством или работ, требующих точной координации движений и быстрой психомоторных реакций.

Передозировка Симптомы: симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола. Возможно появление симптомов, связанных с избыточной стимулирующей бета₂-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, артериальной гипертензии или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, стенокардитических болей, аритмий и приливов. Симптомы передозировки ипратропия бромида (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), учитывая большую широту терапевтического действия препарата и местный способ применения, обычно мало выражены и имеют преходящий характер. Лечение: показаны седативные препараты, транквилизаторы, в тяжелых случаях – интенсивная терапия. В качестве специфического антагониста возможно применение бета₂-адреноблокаторов, предпочтительно бета₂-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета₂-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью развития тяжелого бронхоспазма, который может привести к смертельному исходу.

Форма выпуска и упаковка По 10 мл препарата в металлический баллон с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышечкой. По 1 баллону вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°

Срок хранения 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Бингерштрассе, 173, 55216 Ингельхайм, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции

Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мБХ» в РК
Юридический адрес: г. Алматы, 050010, ул. Каирбекова 38
Фактический адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абай 52 Бизнес-центр «InnovaTower», 7й этаж
тел: +7 (727) 25000 77 факс: +7 (727)244 51 77
E-mail: Drug-SafetyKZ@boehringer-ingenlheim.com

Миралюст

Монтелукаст



➤ Таблетки жевательные, 5 мг.

➤ Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг.

Миралюст

- **подавляет бронхоспазм**
- **улучшает контроль астмы у взрослых и детей**
- **улучшает показатели утренней спирограммы**
- **усиливает эффект ингаляционных кортикостероидов.**

Показания к применению

Миралюст 5 мг:

- дополнение к базовой терапии бронхиальной астмы для пациентов 6-14 лет с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести
- альтернативный способ лечения астмы для пациентов 6-14 лет взамен низких доз ингаляционных кортикостероидов у пациентов с персистирующей астмой легкой степени
- для профилактики приступов бронхоспазма, связанных с физическими нагрузками для пациентов с 6 лет

Миралюст 10 мг:

- лечение бронхиальной астмы у взрослых и подростков с 15 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой
- профилактика и лечение персистирующей астмы легкой и средней тяжести в качестве дополнительной терапии, при лечении ингаляционными кортикостероидами, короткодействующими β -агонистами
- купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов и круглогодичных аллергических ринитов

Способ применения и дозы

Детям в возрасте от 6 до 14 лет: по одной жевательной таблетке 5 мг 1 раз в сутки, вечером. Миралюст следует принимать за 1 час до еды либо спустя 2 часа после еды. В данной возрастной группе изменения дозировки не требуется.

Взрослые и дети старше 15 лет: 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки, вечером независимо от приема пищи.

Терапевтическое воздействие Миралюст на показатели контроля астмы отмечается в первые сутки после начала лечения. Пациенту следует продолжать принимать Миралюст и тогда, когда симптомы астмы находятся под контролем, а также в периоды обострения астмы.

Пациентам пожилого возраста, а так же пациентам с нарушением функции печени легкой и умеренной степени или с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Нет данных по пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Дозировка лекарства для мужчин и женщин одинакова.

Побочные действия

инфекция верхних дыхательных путей, головная боль, жажда, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови (АЛат, АСаТ), сыпь, повышение температуры, сухость во рту, диспепсия и др.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата.

Лекарственные взаимодействия

Миралюст можно применять одновременно с другими лекарствами, обычно применяющимися для профилактики и длительной терапии астмы. Миралюст в рекомендуемой дозировке не оказывал существенного клинического влияния на фармакокинетику следующих лекарств: теофиллин, преднизон, преднизолон, оральные контрацептивы (этинилэстрадиол с норетиндролом в соотношении 35:1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

У лиц, одновременно принимающих фенобарбитал, АУС монтелукаста в плазме уменьшилось приблизительно на 40%.

Применение в детском возрасте:

Миралюст 5 мг применяется в возрасте с 6 до 14 лет,

Миралюст 10 мг с 15 лет.

Применение в период беременности и лактации:

не рекомендуется назначение беременным и кормящим матерям грудью.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польша» в РК, г.Алматы, пр.Абая, 109В, БЦ «Глобус», офис 13-2. Тел/факс: +7(727) 2776977.

РК-ЛС-5№ 020674, РК-ЛС-5№ 020673 от 18.06.2013 г.

